

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-518062

(P2003-518062A)

(43) 公表日 平成15年6月3日 (2003.6.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/122		A 6 1 K 31/122	4 C 0 7 6
9/10		9/10	4 C 0 8 6
9/26		9/26	4 C 2 0 6
9/32		9/32	
9/48		9/48	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 76 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-546645(P2001-546645)
 (86) (22) 出願日 平成12年12月20日 (2000. 12. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年6月21日 (2002. 6. 21)
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 0 0 / 3 4 7 5 4
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 4 5 7 0 6
 (87) 国際公開日 平成13年6月28日 (2001. 6. 28)
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 1 7 1 , 7 3 8
 (32) 優先日 平成11年12月22日 (1999. 12. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 1 8 1 , 6 0 4
 (32) 優先日 平成12年2月10日 (2000. 2. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

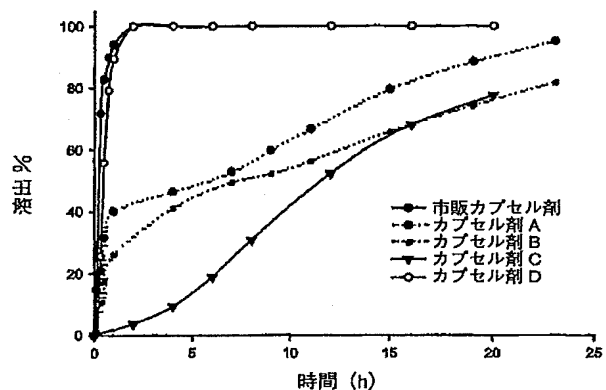
(71) 出願人 ファルマシア コーポレイション
 アメリカ合衆国 イリノイ州 シカゴ ビー、オー、ボックス 5110
 (72) 発明者 デサイ、サブハシュ
 アメリカ合衆国 イリノイ、ウィルメット、グリーンウッド アヴェニュー 1011
 (72) 発明者 ナドカルニ、スリーカント
 アメリカ合衆国 イリノイ、ガーニー、モーガン コート 6957
 (72) 発明者 ウォルド、ランディ、ジェイ
 アメリカ合衆国 ミシガン、ボーテッジ、ヒルズモア レイン 7714
 (74) 代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬の二重放出性組成物

(57) 【要約】

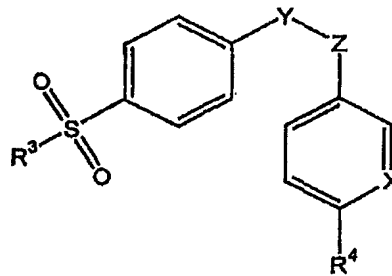
経口送達可能な用量ユニットを一つまたはそれ以上含む製剤組成物であって、ユニットの各々が、水への溶解度が低い選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害性薬物たとえばセレコキシブを、即時放出画分の中と、制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出画分の中に含む、前記製剤組成物が提供される。この組成物はシクロオキシゲナーゼ-2介在病態または疾病の治療または予防に有効である。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 経口送達可能な用量ユニットを一つまたはそれ以上有する製剤組成物であって、ユニットの各々は、水への溶解度が低い選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害性薬物の第一画分を約10mg～約400mgの量で含み、前記第一画分は製剤上許容できる溶剤に溶解しておりそして／または約5 μ m未満のD₅₀粒子サイズを有する即時放出性固体粒子の中に存在し；さらに、この薬物の第二画分を約10mg～約400mgの量で含み、前記第二画分は約25 μ mより大きいD₉₀粒子サイズを有する固体粒子の中にそして／または制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出性粒子の中に存在し；薬物の前記第一画分と前記第二画分が約10：1から約1：10までの重量比で存在する、前記製剤組成物。

【請求項2】 選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害性薬物が、式



(式中、R³はメチルまたはアミノ基であり、R⁴は水素またはC₁₋₄アルキルまたはアルコキシ基であり、XはNまたはCR⁵（ここで、R⁵は水素またはハロゲンである）であり、そしてYおよびZは独立に、隣接する原子と共に、非置換である又は一つ若しくはそれ以上の位置がオキシ、ハロ、メチルもしくはハロメチル基で置換されている5～6員環を形成する炭素または窒素原子である）の化合物である、請求項1の組成物。

【請求項3】 5～6員環が、一つより多くの位置で置換されていないシクロペンテノン、フラノン、メチルピラゾール、イソキサゾールおよびピリジン環からなる群から選ばれる、請求項2の組成物。

【請求項4】 選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害性薬物が、セレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、5-クロロ-3-（4-

メチルスルホニル) フェニル-2-(2-メチル-5-ピリジニル) ピリジン、
2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンおよび (S)-6, 8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸から選ばれる、
請求項1の組成物。

【請求項5】 選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害性薬物がセレコキシブである、請求項1の組成物。

【請求項6】 薬物の前記第一画分が製剤上許容できる溶剤に溶解している、請求項1の組成物。

【請求項7】 溶剤がポリエチレングリコールを含む、請求項6の組成物。

【請求項8】 薬物の前記第二画分を含む粒子が、薬物の前記第一画分を含むマトリックス溶液の中の安定な懸濁状態にある、請求項6の組成物。

【請求項9】 ユニット用量軟カプセル剤の形態にある、請求項8の組成物。

【請求項10】 薬物の前記第一画分が、約5 μ m未満のD₅₀ 粒子サイズを有する即時放出性固体粒子の中に存在する、請求項1の組成物。

【請求項11】 ユニット用量硬カプセル剤の形態にある、請求項10の組成物。

【請求項12】 薬物の前記第一画分と前記第二画分がカプセル剤内部の別々の粉末またはビーズの中に存在する、請求項11の組成物。

【請求項13】 薬物の前記第二画分が、制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出の性質を有するコーテッドビーズの多数の中に存在する、請求項12の組成物。

【請求項14】 ビーズの各々が、一つまたはそれ以上の製剤上許容できる放出延長性ポリマーを含む持続放出性コーティングを有する、請求項13の組成物。

【請求項15】 薬物の前記第一画分は、薬物の前記第二画分を含有するビーズにサイズが似ているがコーティングを有さない又は制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出もしくは延長放出性コーテ

ィングではないコーティングを有するビーズの多数の中に存在する、請求項14の組成物。

【請求項16】 放出延長性ポリマーが、エチルセルロース、およびアクリル酸、メタクリル酸およびそれらのエステルの重合体および共重合体から選ばれる、請求項14の組成物。

【請求項17】 薬物の前記第一画分と前記第二画分がビーズの中に一緒に存在し、個々の各ビーズが二重放出性質を有する、請求項11の組成物。

【請求項18】 各ビーズが、薬物の前記第二画分を含有する内側の持続放出層と薬物の前記第一画分を含有する外側の即時放出層を有する、請求項17の組成物。

【請求項19】 ユニット用量錠剤の形態にある、請求項10の組成物。

【請求項20】 薬物の前記第一画分と前記第二画分が錠剤内の別々の層に存在する、請求項19の組成物。

【請求項21】 薬物の前記第二画分が、制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出の性質を有する粒子の中に存在する、請求項20の組成物。

【請求項22】 薬物の前記第二画分が、水中2%で約100～約8000cPの粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む持続放出性マトリックスの中に分布されている、請求項21の組成物。

【請求項23】 経口送達可能な用量ユニットを一つまたはそれ以上有する製剤組成物であって、ユニットの各々は、即時放出の形態にある約10mg～約400mg量のセレコキシブの第一画分と、制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出の形態にある約10mg～約400mg量のセレコキシブの第二画分とを含み、患者に1個～約4個の用量ユニットを1回経口投与したとき、(a) 約100ng/mLより大きい C_{max} 、(b) 投与後約30分以内で少なくとも50ng/mLの血漿中濃度、および(c) 約9時間より長い $T_{1/2}$ を与える、前記組成物。

【請求項24】 患者に1個～約4個の用量ユニットを1回経口投与したとき、(a) 約200ng/mLより大きい C_{max} 、(b) 約90分より短い T_{max} 、(c) 投与後

約15分以内で少なくとも50ng/mLの血漿中セレキシブ濃度、および(d)投与後少なくとも約18時間は血漿中セレキシブ濃度が約50ng/mLより高い状態にとどまるような $T_{1/2}$ を与える、請求項23の組成物。

【請求項25】 シクロオキシゲナーゼ2介在病態または疾病を有する患者への経口投与後、約1時間以内での治療効果の開始と、少なくとも約24時間の治療効果の持続とを与えるのに十分な薬物動態特性を有する、請求項23の組成物。

【請求項26】 シクロオキシゲナーゼ2阻害薬による治療が指示される患者の病態または疾病を治療する方法であって、請求項1の組成物の1個～約4個の用量ユニットを1日1回経口投与することを含む、前記方法。

【請求項27】 シクロオキシゲナーゼ2阻害薬による治療が指示される患者の病態または疾病を治療する方法であって、請求項23の組成物の1個～約4個の用量ユニットを1日1回経口投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

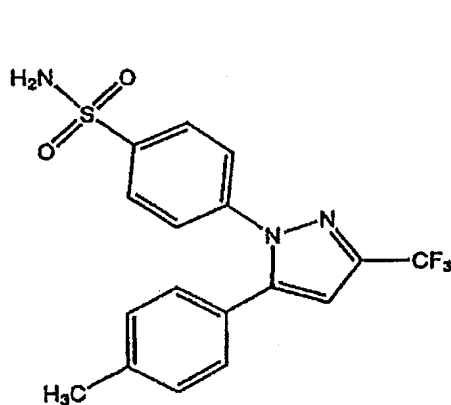
(発明の分野)

本発明は選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害性薬物を有効成分として含有する経口送達可能な製剤組成物、かかる組成物の製造方法、かかる組成物を患者に経口投与することを含むCOX-2介在疾病の治療方法、および薬剤の製造におけるかかる組成物の使用に関する。

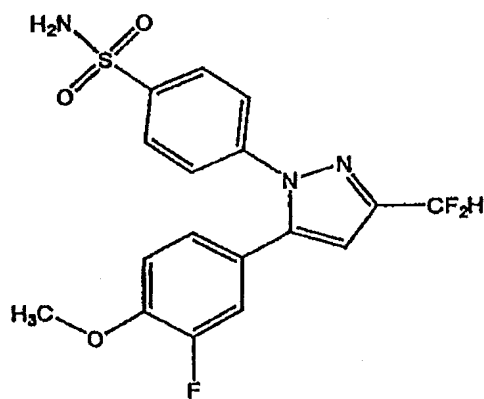
【0002】

(発明の背景)

治療上および／または予防上有効な選択的COX-2阻害効果を有する、そして特異なCOX-2介在疾病の又は一般的にかかる疾病の治療または予防に有用性を有する、多数の化合物が報告されている。かかる化合物には、Talley他の米国特許第5,760,068号に報告されているような膨大な数の置換ピラゾリルベンゼンスルホンアミドがあり、例えば、化合物4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(ここではセレコキシブ(celecoxib)とも称される) (I)、および化合物4-[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(ここではデラコキシブ(deracoxib)とも称される) (II) が包含される。



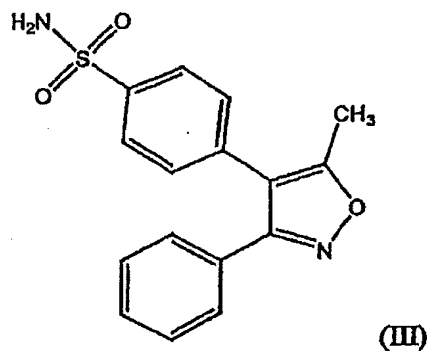
(I)



(II)

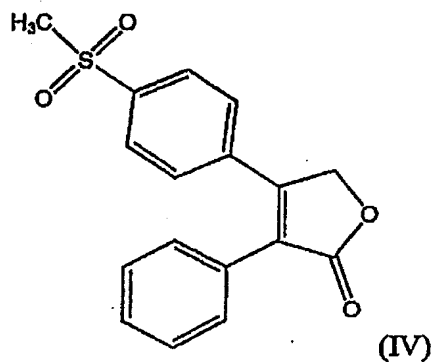
【0003】

治療上および／または予防上有効な選択的COX-2阻害効果を有することが報告されているその他化合物は、Talley他の米国特許第5,633,272号に報告されているような置換イソキサゾリルベンゼンスルホンアミドであり、化合物4-[5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド（ここではバルデコキシブ(valdecoxib)とも称される）(III)が包含される。



【0004】

治療上および／または予防上有効な選択的COX-2阻害効果を有することが報告されている更に他の化合物は、Ducharme他の米国特許第5,474,995号に報告されているような置換（メチルスルホニル）フェニルフラノンであり、化合物3-フェニル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5H-フラン-1-オン（ここではロフェコキシブ(rofecoxib)とも称される）(IV)が包含される。



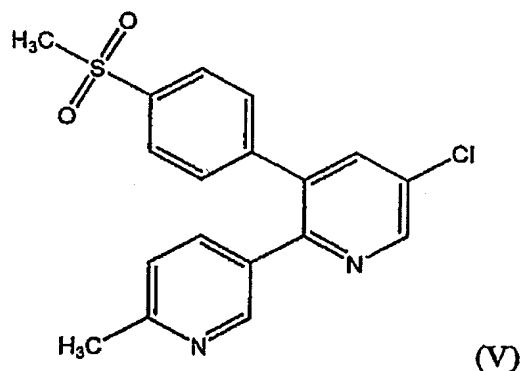
【0005】

Belley他の米国特許第5,981,576号は選択的COX-2阻害性薬物として有効であ

ると云われる更に一連の(メチルスルホニル)フェニルフラノンを開示しており、それらには、3-(1-シクロプロピルメトキシ)-5,5-ジメチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5H-フラン-2-オンおよび3-(1-シクロプロピルエトキシ)-5,5-ジメチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5H-フラン-2-オンが包含される。

【0006】

Dube他の米国特許第5,861,419号は選択的COX-2阻害性薬物として有効であると云われる置換ピリジンを開示しており、それらには、たとえば、化合物5-クロロ-3-(4-メチルスルホニル)フェニル-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン(V)が包含される。

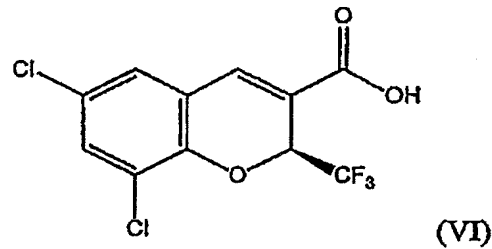


【0007】

欧州特許出願第0 863 134号は選択的COX-2阻害性薬物として有効であると云われる化合物2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンを開示している。

【0008】

米国特許第6,034,256号は選択的COX-2阻害性薬物として有効であると云われる一連のベンゾピランを開示しており、それらには、化合物(S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸(VI)が包含される。



【0009】

セレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブおよびロフェコキシブを含めて多くの選択的COX-2阻害性薬物は疎水性であり、そして水への溶解度が低い。このことはかかる薬物を経口投与用に、特に治療効果の早期開始が要望または要求される場合の、に処方することの事実上の難しさを示している。

【0010】

例示的には、セレコキシブの有効な経口投与用処方物はセレコキシブ特有の物理的および化学的性質、特に、その低い溶解度や、その結晶構造に関連した要因たとえば凝集性、低い嵩密度および低い圧縮率、によって今まで複雑であった。セレコキシブは水性媒体中には格別に不溶性である。処方されていないセレコキシブはたとえばカプセル剤の形態で経口投与されたとき消化管内での迅速な吸収に向くように容易に溶解および分散されることがない。その上、処方されていないセレコキシブは凝集力のある長針状結晶を形成しがちな結晶形態を有しており、打錠用ダイス型(tableting die)での圧縮時に典型的に一枚岩的な塊に融合する。他の物質とブレンドされるときでさえ、セレコキシブ結晶は他の物質から分離して組成物の混合中に互いに凝集して望まないほど大きなセレコキシブ凝集体を含有する不均一にブレンドされた組成物を生じる。従って、所期のブレンド均一性を有するセレコキシブ含有製剤組成物を製造することは難しい。さらに、セレコキシブ組成物の製造中には、たとえば、セレコキシブの低い嵩密度に起因する取扱の問題に遭遇する。従って、セレコキシブを含む組成物および剤形、特に経口送達可能な用量ユニット(dose unit)、に関連した多数の問題を解決する必要性が存在する。

【0011】

一般に、水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物の経口送達可能な処方物に対する必要性が存在し、かかる処方物は処方されていない薬物に比べて又は薬物のその他の組成物に比べて、次のような特徴の一つ以上を有する：

- (1) 改良された溶解度；
- (2) より短い崩壊時間；
- (3) より短い溶出時間；
- (4) 減少した錠剤摩損度 (tablet friability)；
- (5) 増加した錠剤硬度；
- (6) 改良された湿潤度；
- (7) 改良された圧縮率；
- (8) 液状組成物および粒子状固体組成物の改良された流動性；
- (9) 最終組成物の改良された物理的安定性；
- (10) 減少した錠剤サイズまたはカプセル剤サイズ；
- (11) 改良されたブレンド均一性；
- (12) 改良された用量一様性；
- (13) カプセル化中および／または製錠中の重量変動の改良された制御；
- (14) 湿式造粒された組成物の増加した顆粒密度；
- (15) 湿式造粒に必要とされる水の減少；
- (16) 減少した湿式造粒時間；および
- (17) 湿式造粒された混合物の減少した乾燥時間。

【0012】

より詳しくは、セレコキシブのような、水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物の経口送達可能な処方物であって、治療効果の早期開始と未処方薬物又はその薬物の既知処方物より長い治療効果持続とを両方とも与える処方物に対する必要性が存在している。治療効果の迅速開始は最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) が高い及び経口投与からかかる最高血漿中濃度を達成するまでの時間 (T_{max}) が短いというような薬物動態パラメーターに関連しているという程度にまで、その薬物の経口送達可能な処方物であって未処方薬物又は既知処方物よりもより大きい C_{max} 及び／又はより早い T_{max} を与えるものに対する特殊な要求は存在している。

同時に、治療効果の長い持続は C_{\max} 達成後の血漿中薬物濃度の半減期（終末半減期（ $T_{1/2}$ ））としても知られる）が長いというような薬物動態パラメーターに関連しているという程度にまで、その薬物の経口送達可能な処方物であって未処方薬物又はその薬物の既知処方物より長い $T_{1/2}$ を与えるものに対する特殊な要求は存在している。より大きい C_{\max} 及び／又はより早い T_{\max} に対する要求と、より大きい $T_{1/2}$ に対する要求を、両方とも満足する単一の組成物は広範囲の多様な状況において選択的COX-2阻害性薬物の治療有用性を顕著に向上させるであろう。

【0013】

以下に示されるように、非常に広範な多数のCOX-2介在病態および疾病には選択的COX-2阻害性薬物による処置が指示される又は多分指示される。特に、痛みまたはその他の症状の速やかな軽減が要望または要求される場合および1日1回投与が要求されるか又は好まれる場合の疾病の処置には治療効果の速やかな開始と長い持続とに矛盾しない薬物動態を示す処方物を提供することは有益であろう。

【0014】

セレコキシブを含めて、水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物は、固体粒子の形態にて適宜処方される。薬物の個々の又は一次の粒子は懸濁処方物におけるように液状媒体の中に分散されることができる、又はカプセル剤の剤形を与えるようにカプセル化されるか又は錠剤の剤形を与えるように圧縮もしくは成形されることのできる二次粒子または顆粒を形成するように凝集させられることができる。

【0015】

所期範囲の一次粒子サイズを有する、又は所期の平均粒子サイズを有する、又は D_{90} （ここでは、処方物中の90容積%の粒子が最大寸法においてその直径未満であるような値を有する直径の尺度として定義される）のようなパラメーターによって特徴付けられる粒度分布を有する薬物処方物を製造するためには多数のプロセスがこの分野で知られている又は使用されている。実際のためには、容積より重量による90%に基づく D_{90} の測定が一般に適している。

【0016】

先行刊行物と一致して、用語「マイクロ粒子(microparticle)」および「ナノ粒子(nanoparticle)」はCourteille他の米国特許第5,384,124号におけるようにここでは、それぞれ、 $1\mu\text{m}$ ～ $2,000\mu\text{m}$ の直径、および $1\mu\text{m}$ (1000nm) 未満の直径、を有する粒子を称することとして定義される。マイクロ粒子およびナノ粒子の製造は、米国特許第5,384,124号によると、「有効成分の溶出を遅くさせるために主に使用される」。しかしながら、Liversidge他の米国特許第5,145,684号は、薬物、特に、水のような水性媒体への溶解度が低い薬物、の「予想外に高い生体内利用効率(bioavailability)」を与えると云われるナノ粒子組成物を開示している。国際公開W0 93/25190はナプロキセン(naproxen)のマイクロ粒子(粒子サイズ範囲 $20\sim 30\mu\text{m}$) 分散物の経口投与によるよりもナノ粒子(平均粒子サイズ $240\sim 300\text{nm}$) の経口投与による方が高い見かけ吸収レートを示すラット試験からの薬物動態データを提供している。

【0017】

難水溶性薬物をナノ粒子形態に製造するために意図されている例示プロセスは下記の特許および刊行物に開示されており、それらの各々は個々に本願明細書の中に組み入れられる。

米国特許第4,826,689号 (ViolantoとFischer)

上記の米国特許第5,145,684号

米国特許第5,298,262号 (NaとRajagopalan)

米国特許第5,302,401号 (Liversidge他)

米国特許第5,336,507号 (NaとRajagopalan)

米国特許第5,340,564号 (IlligとSarpotdar)

米国特許第5,346,702号 (NaとRajagopalan)

米国特許第5,352,459号 (Hollister他)

米国特許第5,354,560号 (Lovrecich)

上記の米国特許第5,384,124号

米国特許第5,429,824号 (June)

米国特許第5,503,723号 (Ruddy他)

米国特許第5,510,118号 (Bosch他)

米国特許第5, 518, 187号 (Bruno他)
米国特許第5, 518, 738号 (Eickhoff他)
米国特許第5, 534, 270号 (De Castro)
米国特許第5, 536, 508号 (Canal他)
米国特許第5, 552, 160号 (Liversidge他)
米国特許第5, 560, 931号 (Eickhoff他)
米国特許第5, 560, 932号 (Bagchi他)
米国特許第5, 565, 188号 (Wong他)
米国特許第5, 569, 448号 (Wong他)
米国特許第5, 571, 536号 (Eickhoff他)
米国特許第5, 573, 783号 (DesienoとStetsko)
米国特許第5, 580, 579号 (Ruddy他)
米国特許第5, 585, 108号 (Ruddy他)
米国特許第5, 587, 143号 (Wong)
米国特許第5, 591, 456号 (Franson他)
米国特許第5, 622, 938号 (Wong)
米国特許第5, 662, 883号 (Bagchi他)
米国特許第5, 665, 331号 (Bagchi他)
米国特許第5, 718, 919号 (Ruddy他)
米国特許第5, 747, 001号 (Wiedmann他)

上記の国際特許公開WO 93/25190

国際特許公開WO 96/24336

国際特許公開WO 97/14407

国際特許公開WO 98/35666

国際特許公開WO 99/65469

国際特許公開WO 00/18374

国際特許公開WO 00/27369

国際特許公開WO 00/30615

替わりに、水への溶解度が低い薬物は時にはポリエチレングリコールのような製剤上許容できる溶剤の中に溶解して処方されている。溶液処方物は溶解薬物の迅速な吸収を典型的に可能にし、場合によって、ナノ粒子処方物で可能であるよりも迅速な治療効果の開始をさえ与える。

【0019】

溶液剤およびナノ粒子および／またはマイクロ粒子の懸濁剤は液状製剤と称することができ、必要とされる用量は投与の時点でたとえばカップを使用して計量される。替わりに、溶液剤および懸濁剤は流動性の液体として又はゲルとして、サッシェ剤(sachet)もしくは軟カプセル剤のようなユニット用量製品の中に、処方されることができる。サッシェ剤は開封され、そして内容物だけが患者に経口投与される；軟カプセル剤はカプセル全体が経口投与されるので、より便利な剤形である。代表的には、軟カプセル壁は主にゼラチンから構成され、そして時にはこれら処方物を記述するために用語「ソフトゲル(softgel)」または「ゲルキャップ(gelcap)」が使用される。

【0020】

抗炎症性(anti-inflammatory)、解熱性(antipyretic)および鎮痛性(analgesic)の薬物、例えば、非ステロイド系抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs) (NSAIDs) およびオピオイド(opioids)は、しばしば、経口投与向けには迅速放出(rapid-release)の溶液、ゲルまたはカプセル剤としては処方されなかった。しかしながら、かかる処方物を製造するための例示プロセスは下記特許および刊行物に開示されており、それらの各々は個々に本願明細書の中に組み入れられる。

米国特許第5,859,060号 (Platt)

欧州特許出願第0 945 131号

日本公開特許出願第03/106815号

【0021】

経口投与された薬物の半減期の延長は、制御放出(controlled-release)、遅い放出(slow-release)、プログラム放出(programmed-release)、時間調節放出(timed-release)、パルス放出(pulse-release)、持続放出(sustained-release)また

は延長放出(extended-release)の様々な技術によって達成される。代表的には、かかる技術はそこから薬物が徐々に放出されるところのポリマーマトリックスの中に薬物を処方すること又は消化管内でかなりの時間にわたって崩壊するバリア層によって薬物を即時放出から防ぐことを伴う。バリア層の例は、リポソーム、ナノカプセル、マイクロカプセル、および、顆粒、ビーズまたは錠剤の上のコーティングを包含する。剤形は液状（たとえば、懸濁剤）またはユニット用量製品（たとえば、錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤）であることができる。

【0022】

オピオイド、NSAIDsおよびその他の鎮痛性、解熱性および抗炎症性の薬物の制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出性処方物を製造することを意図した例示プロセスは下記の特許および刊行物に開示されており、それらの各々は個々に本願明細書中に組み入れられる。

米国特許第3,362,880号 (Jeffries)

米国特許第4,308,251号 (DunnとLampard)

米国特許第4,316,884号 (AlamとEichel)

米国特許第4,571,333号 (HsiasとKent)

米国特許第4,601,894号 (HannaとVadino)

米国特許第4,708,861号 (Popescu他)

米国特許第4,749,575号 (Rotman)

米国特許第4,765,989号 (Wong他)

米国特許第4,795,641号 (Kashdan)

米国特許第4,803,079号 (HsiasとKent)

米国特許第4,847,093号 (AyerとWong)

米国特許第4,867,985号 (Heafield他)

米国特許第4,892,778号 (Theeuwes他)

米国特許第4,940,588号 (SparksとGeoghegan)

米国特許第4,975,284号 (SteadとNabahi)

米国特許第4,980,175号 (ChavkinとMackles)

米国特許第5,055,306号 (Barry他)
米国特許第5,082,668号 (Wong他)
米国特許第5,160,742号 (Mazer他)
米国特許第5,160,744号 (Jao他)
米国特許第5,190,765号 (Jao他)
米国特許第5,273,760号 (Oshlack他)
米国特許第5,275,820号 (Chang)
米国特許第5,292,534号 (ValentineとValentine)
米国特許第5,296,236号 (SantusとGolzi)
米国特許第5,415,871号 (Pankhania他)
米国特許第5,427,799号 (ValentineとValentine)
米国特許第5,451,409号 (Rencher他)
米国特許第5,455,046号 (Baichwal)
米国特許第5,460,825号 (Roche)
米国特許第5,472,711号 (Baichwal)
米国特許第5,472,712号 (Oshlack他)
米国特許第5,478,574号 (Mendell)
米国特許第5,518,730号 (Fuisz)
米国特許第5,523,095号 (Modi)
米国特許第5,527,545号 (Santus他)
米国特許第5,536,505号 (Wilson他)
米国特許第5,571,533号 (Santus他)
米国特許第5,674,533号 (Santus他)
米国特許第5,773,025号 (Baichwal)
米国特許第5,858,344号 (MuellerとCremer)
米国特許第6,093,420号 (Baichwal)
国際特許公開W0 87/00044
国際特許公開W0 89/08119
国際特許公開W0 91/16920

国際特許公開W0 92/13547

国際特許公開W0 93/10760

国際特許公開W0 93/10769

国際特許公開W0 93/12765

国際特許公開W0 93/17673

国際特許公開W0 95/14460

国際特許公開W0 96/16638

国際特許公開W0 98/01117

国際特許公開W0 99/12524

国際特許公開W0 99/51209

国際特許公開W0 99/61005

ベルギー特許出願第900 824号

欧州特許出願第号0 147 780号

欧州特許出願第号0 438 249号

欧州特許出願第0 516 141号

欧州特許出願第0 875 245号

欧州特許出願第0 945 137号

フランス特許出願第2 584 604号

日本公開特許出願第56/030402号

日本公開特許出願第60/072813号

日本公開特許出願第63/174925号

日本公開特許出願第10/298064号

【0023】

或る種のNSAIDs、オピオイドまたはその他の鎮痛性、解熱性または抗炎症性の薬物を、薬物の即時放出画分(immediate-release fraction)と、制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出画分との両方を有する単一の二重放出性組成物(single dual-release composition)に処方する試みがなされた。かかる組成物はたとえばNSAIDsについては一般的には下記特許および刊行物に開示されており、それらの各々は個々に本願明細書

の中に組み入れられる。

米国特許第4,980,170号 (Schneider他)

国際公開W0 99/12524

【0024】

かかる二重放出性組成物は例示的にイブプロフェン(ibuprofen)については下記の特許および刊行物に開示されており、それらの各々は個々に本願明細書の中に組み入れられる。

米国特許第5,681,583号 (Conte他)

国際公開W0 96/41617

【0025】

かかる二重放出性組成物は例示的にナプロキセン(naproxen)については下記特許に開示されており、それらの各々は個々に本願明細書の中に組み入れられる。

米国特許第4,888,178号 (RotiniとMarchi)

米国特許第5,609,884号 (Desai)

【0026】

薬物のそのキャリヤから溶媒中への溶出は、溶媒に呈示される薬物の表面積、溶媒への薬物の溶解度、および溶媒中の溶解物質の飽和濃度、を含めて幾つかの要因が影響する。これら要因にもかかわらず、剤形について測定されたインビトロ溶出時間とインビボ薬物放出速度との間には強い相関関係が確立された。この相関関係は溶出時間が概して具体的なユニット投与組成物の有効成分についての薬物放出可能性の記述になっているほどこの分野でしっかりと確立されている。この相関関係を考えると、組成物について測定された溶出時間は二重放出性組成物を評価するときに考慮すべき重要な基本的特徴の一つであることは明らかである。

【0027】

選択的COX-2阻害性薬物は、従来は、二重放出性剤形には処方されてこなかった。このクラスの或る薬物は経口送達向けに従来通り処方されたときでさえ1日1回投与に適合するのに十分に長い半減期を有する。たとえば、カナダ特許出願第2,254,061号はロフェコキシブが24時間にわたって治療利益を与えるのに十

分な半減期を有することを開示している。

【0028】

(発明の概要)

本発明によれば、水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物はこの薬物の既知処方物によって達成されるよりも治療効果の開始がより迅速でありそれでいて治療効果の持続がより長いような二重放出特性を有する経口送達可能な剤形に処方される。

【0029】

かかる薬物たとえばセレコキシブは、薬物を含む組成物が経口投与されたときに薬物の最高血漿中濃度 (C_{max}) がより大きくそして／または投与後その最高に達するまでの時間 (T_{max}) または治療効果の閾値濃度に達するまでの時間がより短ければ、治療効果のより迅速な開始を与えるということが意図されている。

【0030】

セレコキシブの場合には、治療効果に一致する閾値の血漿中濃度は、個々の患者、治療されるべき疾病の性質、およびその他の要因に依存するが、本目的のためには約50ng/mLである。選択的COX-2阻害性薬物については、一般的には、閾値濃度は約50ng/mLの血漿中濃度におけるセレコキシブに同等な治療効果を与えるものである。

【0031】

本発明の態様は水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物好ましくはセレコキシブを含む組成物であって、患者に経口投与されたときに従来の組成物よりも (a) 最高の血漿中セレコキシブ濃度 (C_{max}) がより大きく及び／又は投与後に治療効果にとっての閾値濃度に達するまでの時間がより短く、かつ (b) 血漿中薬物濃度の終末半減期 ($T_{1/2}$) がより長いことに通じる薬物動態特性を示す。

【0032】

より大きい C_{max} および／または閾値濃度に達するまでのより短い時間（すなわち、即時放出性質）は組成物中の薬物の第一画分を、(i) 約5 μ m未満の D_{50} 粒子サイズを有する固体粒子の形態で、又は(ii) 製剤上許容できる溶剤の中に溶解状態で、提供することによって得られるということが意図されている。好ましく

は、組成物は従来の組成物よりも短い T_{max} をも示す。

【0033】

より長い $T_{1/2}$ は組成物中の薬物の第二画分を、(i) 約 $25\mu m$ より大きい D_{90} 粒子サイズを有する固体粒子の形態で、又は(ii) セレコキシブの制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出を与えるいずれか都合のよい D_{90} 粒子サイズの形態で、提供することによって得られるということが意図されている。好ましくは、それによって得られる $T_{1/2}$ は経口投与後少なくとも約24時間は治療上有効な血漿中薬物濃度の維持を生じさせる。

【0034】

従って、経口送達可能な用量ユニットを一つまたはそれ以上有する製剤組成物であって、ユニットの各々は、水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物例示的にはセレコキシブの第一画分を約10mg～約400mgの量で含み、この第一画分は製剤上許容できる溶剤に溶解しておりそして／または約 $5\mu m$ 未満の D_{50} 粒子サイズ好ましくは約 $5\mu m$ 未満の D_{90} 粒子サイズを有する即時放出性固体粒子の中に存在し；さらに、この薬物の第二画分を約10mg～約400mgの量で含み、この第二画分は約 $25\mu m$ より大きい D_{90} 粒子サイズを有する固体粒子の中にそして／または制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出性粒子の中に存在し；薬物の第一画分と第二画分が約10：1から約1：10までの重量比で存在する、前記製剤組成物が提供される。薬物がセレコキシブ以外である場合には、第一画分と第二画分の各々における薬物の量は約10mg～約400mgのセレコキシブに治療上同等である量である。

【0035】

一つの態様においては、即時放出性粒子は約 $1\mu m$ 未満の D_{90} 粒子サイズを有する。別の態様においては、即時放出性粒子は約0.45～約 $5\mu m$ の D_{50} 粒子サイズを有する。

【0036】

組成物を構成する用量ユニットは錠剤、丸剤、硬もしくは軟カプセル剤、トローチ剤、サッシェ剤またはパステル剤のような離散粒子の形態にあることができ

る；替わりに、組成物はそれから単一の用量ユニットが計量可能に取り出し可能であるところの、粒子状もしくは顆粒状固体または液状懸濁剤のような、実質的に均質な流動可能な集団の形態であることができる。

【0037】

特に好ましい態様においては、用量ユニットは錠剤であり、各々は、水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物例示的にはセレコキシブの第一画分を約10mg～約400mgの量で含み、この第一画分が約5 μ m未満のD₅₀粒子サイズを有する即時放出性固体粒子の中に存在し；さらに、薬物例示的にはセレコキシブの第二画分を約10mg～約400mgの量で含み、この第二画分が、水中2%で約100～約8000cPの粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含む持続放出性マトリックスの中に分布されており；第一画分と第二画分が約10：1から約1：10までの重量比で存在する。薬物のこの2つの画分は各錠剤の全体にわたって多かれ少なかれ均質に分布されることができ、好ましくは、2つの画分は各錠剤中の別々の層または帯域に別々に含有されている。やはり、薬物がセレコキシブ以外である場合には、第一画分と第二画分の各々における薬物の量は約10mg～約400mgのセレコキシブに治療上同等である量である。

【0038】

別の特に好ましい態様においては、用量ユニットは錠剤またはより好ましくはカプセル剤であり、各々は、水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物例示的にはセレコキシブの第一画分を約10mg～約400mgの量で含み、この第一画分が約5 μ m未満のD₅₀粒子サイズを有する即時放出性固体粒子の中に存在し；さらに、この薬物の第二画分を例示的には約10mg～約400mgの量で含み、この第二画分が多数の固体ビーズの中に存在し、そのビーズの各々は一つまたはそれ以上の製剤上許容できる膨潤性または浸食性ポリマーを含む持続放出性コーティング(sustained-release coating)を有しており；第一画分と第二画分が約10：1から約1：10までの重量比で存在する。膨潤性ポリマーは水性媒体の中に置かれたときに水を吸収しそして膨張するポリマーである。浸食性ポリマーはここでは、水性媒体の中に置かれたときに錠剤またはビーズの外側からその中心へとしだいに媒体の中に溶解または分散するポリマーとして定義される。

【0039】

関連する態様においては、ポリマーは上記に定義された通り高度には膨潤性でもないし浸食性でもないが、薬物を含む錠剤またはビーズの上のコーティングとして存在するときには、放出を延長させる性質を有する。かかるポリマーはコーテッド錠剤またはビーズが水性媒体の中に置かれたときにコーティングが多孔性になって薬物の遅い放出を可能にするような水溶性ポリマーと組み合わせて好ましく使用される。

【0040】

好ましいポリマーはエチルセルロースや、アクリル酸、メタクリル酸およびそのエステル、の重合体および共重合体である。好ましくは、薬物の第一画分は、第二画分を含有するがコーティングを有さない又は持続放出性コーティングではないコーティングを有するビーズにサイズが似ている多数の固体ビーズの中に存在している。やはり、薬物がセレコキシブ以外である場合には、第一画分と第二画分の各々における薬物の量は約10mg～約400mgのセレコキシブに治療上同等である量である。

【0041】

また、COX-2阻害薬による治療が指示される患者の病態または疾病を治療する方法が提供され、それは本発明組成物の1個以上の用量ユニットを、代表的には1個～約4個の用量ユニットを、1日1回経口投与することを含む。

【0042】

また、COX-2介在病態または疾病、特に、治療効果の迅速な開始と長い持続との組合せが要望または要求されるような病態または疾病、の治療および／またはは予防に有効な薬剤の製造に本発明の組成物を使用する方法が提供される。

【0043】

本発明のその他の特徴は以下の記載から一部は明らかになるであろう、また、一部は指摘されているであろう。

【0044】

(発明の詳細)

用語「経口投与」はここでは、治療薬またはその組成物が飲み込まれても又は

飲み込まれなくても患者の口の中にその治療薬または組成物を入れる場合のその患者へのその治療薬または組成物のいずれの送達形態も包含する。従って、「経口投与」は食道への投与ばかりでなく口腔および舌下への投与を包含する。薬剤の吸収は口、食道、胃、十二指腸、回腸および結腸を含めて消化管のいずれかの部分（単数または複数）で起こり得る。

【0045】

用語「経口送達可能な」はここでは、経口投与に適することを意味する。

【0046】

治療薬またはその組成物を投与できる「患者」はここでは、性別および年齢に関係なくヒト患者を包含し、そしてヒト以外の全ての動物、特に、家畜または同伴動物例示的にはネコ、イヌまたはウマ、をも包含する。

【0047】

用語「用量ユニット」はここでは治療効果を与えるのに単一の経口投与に適する量の治療薬、本発明の場合には選択的COX-2阻害性薬物、を含有する製剤組成物の部分を意味する。代表的には、1個の用量ユニットまたは少数個（約4個まで）の用量ユニットは所期効果を生じるのに十分な量の薬剤を与える。

【0048】

用語「固体粒子の中に存在する」はここでは薬物に適用されるとき、固体粒子が本質的に薬物からなる組成物および固体粒子が薬物を一つまたはそれ以上の他の成分と均質な混合物状態で含む組成物を包含する。これら他の成分はその薬物以外の一つ若しくはそれ以上の治療薬および／または一つ若しくはそれ以上の製剤上許容できる添加物を包含することができる。

【0049】

用語「制御放出」、「遅い放出」、「プログラム放出」、「時間調節放出」、「パルス放出」、「持続放出」および「延長放出」はここでは粒子または処方物に関連して、上記引用資料におけるとおりの意味を有する。本発明の組成物に有効なセレキシブを含む「制御放出」、「遅い放出」、「プログラム放出」、「時間調節放出」、「パルス放出」、「持続放出」または「延長放出」性粒子を製造するのに適する方法は上記引用資料の中に他の薬物について開示されたものを

包含する。

【0050】

用語「添加物」はここでは、治療薬を患者に送達するためのキャリアまたはビヒクルとして使用される、又は製剤組成物にその取扱、貯蔵、崩壊、分散、溶解、放出または器官感覚受容性の諸性質を改良するために又は組成物の用量ユニットを経口投与に適するにカプセル剤や錠剤のような個々の物品とするのを可能にする若しくは促進するために添加される、それ自体は治療薬ではない物質を意味する。添加物は例示的にはそして非限定的には、希釈剤、結合剤、接着剤、湿潤剤、ポリマー、滑沢剤、グライダント(glidant)、不快な味または臭いを隠すまたは打ち消すために添加される物質、香味料、染料、香料、および組成物の外観を改良するために添加される物質を包含することができる。

【0051】

用語「実質的に均質な」は幾つかの成分を含む製剤組成物に関して、個々の成分が別々の層として存在したり又は組成物内に濃度勾配を形成したりしないように成分が十分に混合されていることを意味する。

【0052】

本発明による新規製剤組成物は1個またはそれ以上の経口送達可能な用量ユニットを含む。各用量ユニットは水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物、例示的にはセレコキシブを約20mg～約800mgの治療上有効な全体量で、ここに記載されているように2つの画分の各々約10mg～約400mgに分割されて、含んでいゝる。薬物がセレコキシブ以外である場合には、第一および第二画分の各々における薬物の量は約10mg～約400mgのセレコキシブに治療上同等である量である。

【0053】

本発明の組成物は1個またはそれ以上の経口送達可能な用量ユニットを含む。各用量ユニットは薬物を治療上有効な量（好ましくは約5mg～約1000mg、より好ましくは約10mg～約1000mgである）で含む。

【0054】

選択的COX-2阻害性薬物の、患者にとっての治療上有効な量は、とりわけ、患者の体重に依存性であるということが理解されるであろう。薬物がセレコキシ

ブでありそして患者が子供または小動物（たとえば、イヌ）である場合には、たとえば、約10mg～約1000mgの好ましい範囲の中の比較的低い量のセレコキシブは治療有効性に一致する血漿中濃度を与えるらしい。患者が大人のヒトまたは大きな動物（たとえば、ウマ）である場合には、セレコキシブのかかる血漿中濃度の達成はセレコキシブの比較的大きな量を含有する用量ユニットを必要とするらしい。大人のヒトにとっては、本発明の組成物における用量ユニット当りの治療上有効な量のセレコキシブは代表的には約50mg～約400mgである。セレコキシブの、用量ユニット当りの特に好ましい量は約100mg～約200mgであり、たとえば、約100mgまたは約200mgである。

【0055】

他の選択的COX-2阻害性薬物のためには、用量ユニット当りの薬物の量はかかる薬物について治療上有効であることが知られている範囲にあることができる。好ましくは、用量ユニット当りの量はすぐ上に指摘されている用量範囲におけるセレコキシブに治療上同等性であることが与えられる範囲にある。

【0056】

一態様においては、本発明の組成物における、即時放出を与える画分である薬物の第一画分は、約5 μ m未満のD₅₀ 粒子サイズを有するそして好ましくは約5 μ m未満のD₉₀ 粒子サイズを有する粒子の形態の中にある。

【0057】

別の態様においては、即時放出性粒子は約1 μ m未満のD₉₀ 粒子サイズを有する。代表的には、この態様においては、実質的全ての粒子がナノ粒子、すなわち、粒子の最長寸法が1 μ m未満の直径の粒子、である。かかる粒子においては、薬物は単独で又は一つ若しくはそれ以上の添加物との均質混合物の状態で存在することができる。

【0058】

粒子サイズをマイクロ粒子範囲（1 μ m直径より大きい）からナノ粒子範囲に減少させることの、薬物動態特性への影響は一般的にはいかなる具体的薬物または薬物のクラスにとっても予測不可能である。本発明によれば、水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物、例示的にはセレコキシブ、はナノ粒子の形態では、

約 $5\mu\text{m}$ より大きい D_{90} 粒子サイズを有するマイクロ粒子形態における同じ薬物よりも、より高い C_{max} 、より短い T_{max} および／またはより短い閾値濃度までの時間を示す。

【0059】

本発明のこの態様の組成物のナノ粒子成分だけを考察すると、平均粒子サイズは好ましくは約100nm～約900nm、たとえば、約200nm～約400nm、または約500nm～約900nm、である。薬物はナノ粒子中に結晶質または非晶質形態にあることができる。微粉碎または粉碎を伴うナノ粒子製造プロセスは代表的には結晶質形態の薬物を与えるが、溶液からの沈殿を伴うプロセスは代表的には非晶質形態の薬物を与える。

【0060】

一態様においては、薬物のナノ粒子はその表面に吸着された表面修飾剤を有する。別の態様においては、薬物のナノ粒子はポリマーによって形成されたマトリックスの中に含有されている。好ましくは、添加物は存在し、そして最も好ましくは水溶性の希釈剤または湿潤剤を包含する。かかる水溶性の希釈剤または湿潤剤は組成物が摂取されたときに薬物の分散および溶解を助けると考えられる。好ましくは、水溶性希釈剤と湿潤剤の両方が存在する。

【0061】

水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性薬物を含む又はから本質的になるナノ粒子は他の難水溶性薬物をナノ粒子に製造するために従来応用されたプロセスに従って製造することができる。適するプロセスは制限されないが上記引用刊行物にはかかる他の薬物について例示的に開示されている。

【0062】

別の態様においては、本発明の組成物における選択的COX-2阻害性薬物の第一画分（それは即時放出を与える画分である）は製剤上許容できる溶剤に溶解している。ポリエチレングリコール、例えば、約400の平均分子量を有するポリエチレングリコール（PEG-400）は、単独での又は水との混合物での、適する溶剤であることがわかった。例示的には、2部のPEG-400と1部の水との混合物は経口送達可能なセレコキシブ溶液用の有効な溶剤基材であることがわかつ

た。本発明によれば、経口送達された、溶解形態における選択的COX-2阻害性薬物は今までに評価された経口送達された他の形態における同一薬物よりも、より高い C_{max} 、より短い T_{max} および／またはより短い閾値濃度までの時間を示す。

【0063】

選択的COX-2阻害性薬物溶液は大量の液体形態で患者に与えられることができるが、それは替わりに予め正確に調整されたユニット用量形態で、例えば、軟カプセル剤として、与えられることができる。場合によっては、製剤上許容できるゲル化剤を溶液に添加してゲルにすることができる。ゲルを含有する軟カプセルであるソフトゲルまたはゲルキャップは従って、本発明の組成物にとっての適する剤形である。

【0064】

絶食の大人のヒトに経口投与されるとき、本発明の組成物の100mg用量ユニットは好ましくは、約1.5時間未満の、より好ましくは約1時間未満の、そして最も好ましくは約0.75時間未満の、 T_{max} と、少なくとも約100ng/mLの、より好ましくは少なくとも約200ng/mLの、 C_{max} を示す。代表的には、本発明のセレコキシブ組成物は経口投与の30分以内に少なくとも約50ng/mLのセレコキシブの血漿中濃度を与える；好ましい組成物はかかる濃度を15分のような短時間で達成する。血漿中濃度のこの早い上昇は本発明の組成物によって達成される治療効果の迅速な開始に関係していると考えられる。

【0065】

上記に説明したように即時放出画分である、選択的COX-2阻害性薬物の第一画分に加えて、本発明の組成物はさらに、制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出画分である薬物の第二画分を含む。一態様においては、この画分は $25\mu m$ より大きい D_{90} 粒子サイズを有する選択的COX-2阻害性薬物を含む。好ましくは、この画分の D_{90} 粒子サイズは約 $25\mu m$ ～約 $200\mu m$ 、好ましくは約 $25\mu m$ ～約 $100\mu m$ 、たとえば、約 $40\mu m$ ～約 $75\mu m$ 、である。

【0066】

一次粒子、たとえば微粉碎もしくは粉碎によって又は溶液からの沈殿によって

生成された、は凝集して二次凝集粒子になることができる。用語「粒子サイズ」はここに使用されるとき、文脈が別に要求しないかぎり、一次粒子の最大寸法におけるサイズを称する。

【0067】

好ましくは、添加物は一次マイクロ粒子と組み合わせられるか又はその中に存在し、そしてこれら添加物はより好ましくは水溶性希釈剤または湿潤剤または両方を包含する。

【0068】

別の態様においては、選択的COX-2阻害性薬物の第二画分は、上記引用資料に薬物について開示されたいずれかのプロセスによって製造された制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出性粒子であるいずれか都合のよいサイズの粒子形態の中にあり、かかるプロセスは具体的薬物の特異な性質に欠くことのできないものとして適合している。

【0069】

選択的COX-2阻害性薬物の第二画分を含む粒子は場合によって液状希釈剤中の懸濁剤として分散されることができる。本発明の一態様においては、第二画分を含む粒子は薬物の第一画分を含むマトリックス溶液の中に安定な懸濁状態にある。この懸濁剤は大量液体として存在することができる、又は軟カプセル剤のような予め正確に調整された剤形の中に、場合によっては上記のようにソフトゲルまたはゲルキャップとして、あることができる。

【0070】

絶食の大人のヒトに経口投与されるとき、本発明の組成物の100mg用量ユニットは好ましくは、少なくとも約9時間の、より好ましくは少なくとも約12時間の、そして最も好ましくは少なくとも15時間の、 $T_{1/2}$ を示す。 $T_{1/2}$ は好ましくは、投与後約18時間、より好ましくは約24時間の間は、選択的COX-2阻害性薬物の血漿中濃度を、治療効果のための閾値より上に維持するようなものである。たとえば、薬物がセレコキシブである場合には、 $T_{1/2}$ は好ましくは、投与後約18時間、より好ましくは約24時間の間は、少なくとも約50ng/mLの、より好ましくは少なくとも約100ng/mLの、血漿中濃度を維持するようなものである。この血漿中濃

度の維持は本発明組成物のユニット用量の経口投与によって達成される長い治療効果持続に関係していると考えられる。特に、この血漿中濃度が本発明の好ましい組成物について1日1回の投与を可能にするものであると考えられる。

【0071】

本発明の一態様は一つまたはそれ以上経口送達可能な用量ユニットを含む製剤組成物であって、ユニットの各々は、選択的COX-2阻害性薬物好ましくはセレコキシブの第一画分を約10mg～約400mgの量で即時放出形態で、そしてこの薬物の第二画分を約10mg～約400mgの量で制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出形態で、含み、この組成物は患者に1個～約4個の用量ユニットの1回投与で、(a) 約100ng/mLより大きい C_{max} 、(b) 約30分以下の、治療効果のための閾値濃度に達するまでの時間、および(c) 約9時間より長い $T_{1/2}$ を与える。

【0072】

好ましいセレコキシブ組成物は、患者に1個～約4個の用量ユニットの1回投与で、(a) 約200ng/mLより大きい C_{max} 、(b) 約90分未満の、好ましくは約60分未満の、 T_{max} 、(c) かかる投与後約15分以内に、少なくとも50ng/mLの、好ましくは少なくとも100ng/mLの、血漿中濃度、および(d) かかる投与後少なくとも18時間は、好ましくは約24時間の間は血漿中濃度が約50ng/mLより上に、好ましくは約100ng/mLより上に、とどまるような $T_{1/2}$ 、を与える。血漿中濃度は投与から24時間後頃に又は24時間後まもなく低レベルに降下するべきである、言い換えれば、組成物は1日1回の投与に矛盾しない薬物クリアランス時間を与える、ということが好ましい。

【0073】

好ましい組成物はCOX-2介在疾病を有する患者にそれを経口投与した後、約1時間以内での迅速な治療効果の開始と、約24時間の治療効果の持続を与えるのに十分な薬物動態特性を有する。

【0074】

特に好ましい組成物は即時放出形態にある薬物の第一画分と投与後約8時間～約12時間薬物のパルスを放出するパルス放出形態にある薬物の第二画分とを有す

る。かかる組成物は骨関節症のような容態の治療に特に有効である。例えば、かかる組成物の就寝時投与は痛み軽減の速やかな開始をもたらして痛みのない眠りを可能にし、そしてパルス放出の特徴は朝方の硬直を低減するように時間調節される。

【0075】

本発明の組成物における薬物の第一画分対第二画分の重量比は約1：10から約10：1まで、好ましくは約1：5から約5：1まで、であり、たとえば、約1：1、または約1：2である。

【0076】

ナノ粒子の薬物組成物に関する特許およびその他文献は一般に薬物粒子サイズが小さいほど経口投与で得られる治療効果の開始速度の利益又はその他の薬理的利益が大きいということを教示している。たとえば、下記の特許は粒子サイズを約400nm以下に減少させることを提案している。

上記引用米国特許第5,145,684号

上記引用米国特許第5,298,262号

上記引用米国特許第5,302,401号

上記引用米国特許第5,336,507号

上記引用米国特許第5,340,564号

上記引用米国特許第5,346,702号

上記引用米国特許第5,352,459号

上記引用米国特許第5,429,824号

上記引用米国特許第5,503,723号

上記引用米国特許第5,510,118号

上記引用米国特許第5,534,270号

上記引用米国特許第5,552,160号

上記引用米国特許第5,573,783号

上記引用米国特許第5,585,108号

上記引用米国特許第5,591,456号

上記引用米国特許第5,662,883号

上記引用米国特許第5,665,331号

【0077】

しかしながら、一般に、薬物粒子サイズが小さいほど、粒子を製造するのに、より大きな、粉碎または微粉碎時間、エネルギーおよび労力が必要とされ、結局、プロセスはよりコストがかかり、そしてより効率的でない。従って、小さいナノサイズの薬物粒子は大量に生産するのに大きいナノサイズの薬物粒子よりも一般に有意に高価でありかつ労力集約的である。

【0078】

驚くべきことには、本発明者らは、約 $0.45\mu\text{m}$ ～約 $5\mu\text{m}$ の重量平均粒子サイズ（ここでは、「ペリーミクロン(perimicron)」処方物および粒子サイズと称する）を有する選択的COX-2阻害性薬物組成物はインビトロおよびインビボで測定したときに約 $0.2\mu\text{m}$ ～約 $0.4\mu\text{m}$ の重量平均粒子サイズを有する比較組成物のそれに実質的に等しい開始時間および生体内利用効率を示すということを見出した。ペリーミクロン処方物は $0.2\sim 0.4\mu\text{m}$ 範囲の重量平均粒子サイズを有するより小さなナノ粒子を含む処方物よりも、少ない微粉碎時間およびエネルギーで済む。

【0079】

より小さな粒子サイズのものと反対にペリーミクロンのものではコスト低減に加えて或る利益を得ることができるということが更に意図されている。たとえば、超微細粒子が凝集しがちであったり又は消化管内で分散できなかったりする状況下でも、僅かに大きいペリーミクロン粒子は向上した分散を示すことができる。

【0080】

従って、本発明の特に好ましい態様においては、選択的COX-2阻害性薬物の即時放出画分は約 $0.45\mu\text{m}$ ～約 $5\mu\text{m}$ の D_{50} 粒子サイズを有する固体粒子の中に存在し、この即時放出画分は、 $0.4\mu\text{m}$ 未満の D_{50} 粒子サイズをもって即時放出画分を有する以外は似ている組成物と比べて、少なくとも実質的に似た C_{max} および／または大きくても実質的に似た T_{max} を与え、そして／または $1.0\mu\text{m}$ より大きい D_{50} 粒子サイズをもって即時放出画分を有する以外は似ている組成物と比べて実質に

より大きい C_{\max} および／または実質的により短い T_{\max} を与える。

【0081】

この態様の一局面においては、即時放出画分は約 $0.45\mu\text{m}$ ～約 $1\mu\text{m}$ の D_{25} 粒子サイズ、好ましくは約 $0.45\mu\text{m}$ ～約 $1\mu\text{m}$ の D_{50} 粒子サイズ、たとえば、約 $0.5\mu\text{m}$ ～約 $0.9\mu\text{m}$ の D_{50} 粒子サイズ、を有する。

【0082】

本発明の組成物は実質的に均質な流動可能な集団たとえば粒子状もしくは顆粒状固体または液体であることができるか、又はそれは離散製品たとえば各々が単一用量ユニットを構成しているカプセル剤または錠剤の形態であることができる。

【0083】

実質的に均質な流動可能な集団である組成物においては、単一用量ユニットはスプーンやカップのような適切な体積計量器を使用して計り取ることができる。適する流動可能な集団は限定されないが粉末および顆粒を包含する。替わりに、流動可能な集団は上記のように流体懸濁剤であることができる。かかる懸濁剤の製造においては、ポリソルベート80のような湿潤剤の使用が有利であるらしい。懸濁剤は薬物をナノ粒子および／またはマイクロ粒子の形態で液相の中に分散させることによって製造することができる；替わりに、粒子状薬物はアルコール好ましくはエタノールのような溶剤中の溶液から析出されることができる。液相は好ましくは、水、シロップまたは果汁たとえばリンゴジュースのような美味なビヒクルを含む。

【0084】

選択的COX-2阻害性薬物はこの分野で既知のかかるいずれの薬物であることもでき、限定されるものではないが下記の各々が個々に本願明細書の中に組み入れられる特許および刊行物に開示された化合物を包含する。

米国特許第5,344,991号 (ReitzとLi)

米国特許第5,380,738号 (Norman他)

米国特許第5,393,790号 (Reitz他)

米国特許第5,401,765号 (Lee)

米国特許第5,418,254号 (HuangとReitz)
米国特許第5,420,343号 (KoszykとWeier)
米国特許第5,434,178号 (TalleyとRogier)
米国特許第5,436,265号 (Black他)
上記引用米国特許第5,466,823号
米国特許第5,474,995号 (Ducharme他)
米国特許第5,475,018号 (LeeとBertenshaw)
米国特許第5,486,534号 (Lee他)
米国特許第5,510,368号 (Lau他)
米国特許第5,521,213号 (Prasit他)
米国特許第5,536,752号 (Ducharme他)
米国特許第5,543,297号 (Cromlish他)
米国特許第5,547,975号 (Talley他)
米国特許第5,550,142号 (Ducharme他)
米国特許第5,552,422号 (Gauthier他)
米国特許第5,585,504号 (Desmond他)
米国特許第5,593,992号 (Adams他)
米国特許第5,596,008号 (Lee)
米国特許第5,604,253号 (Lau他)
米国特許第5,604,260号 (GuayとLi)
米国特許第5,616,458号 (Lipsky他)
米国特許第5,616,601号 (Khanna他)
米国特許第5,620,999号 (Weier他)
上記引用米国特許第5,633,272号
米国特許第5,639,780号 (Lau他)
米国特許第5,643,933号 (Talley他)
米国特許第5,658,903号 (Adams他)
米国特許第5,668,161号 (Talley他)
米国特許第5,670,510号 (HuangとReitz)

米国特許第5,677,318号 (Lau)
米国特許第5,681,842号 (DellariaとGane)
米国特許第5,686,460号 (Nicolaei他)
米国特許第5,686,470号 (Weier他)
米国特許第5,696,143号 (Talley他)
米国特許第5,710,140号 (Ducharme他)
米国特許第5,716,955号 (Adams他)
米国特許第5,723,485号 (GuengoerとTeulon)
米国特許第5,739,166号 (Reitz他)
米国特許第5,741,798号 (Lazer他)
米国特許第5,756,499号 (Adams他)
米国特許第5,756,529号 (IsaksonとTalley)
米国特許第5,776,967号 (Kreft他)
米国特許第5,783,597号 (BeersとWachter)
米国特許第5,789,413号 (Black他)
米国特許第5,807,873号 (NicolaeiとTeulon)
米国特許第5,817,700号 (Dube他)
米国特許第5,830,911号 (Failli他)
米国特許第5,849,943号 (AtkinsonとWang)
米国特許第5,859,036号 (Sartori他)
米国特許第5,861,419号 (Dube他)
米国特許第5,866,596号 (SartoriとTeulon)
米国特許第5,869,524号 (Failli)
米国特許第5,869,660号 (Adams他)
米国特許第5,883,267号 (Rossen他)
米国特許第5,892,053号 (Zhi他)
米国特許第5,922,742号 (Black他)
米国特許第5,929,076号 (AdamsとGarigipati)
米国特許第5,932,598号 (Talley他)

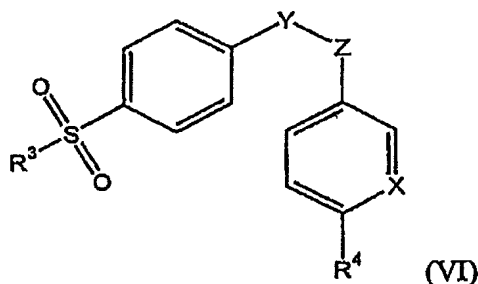
米国特許第5,935,990号 (Khanna他)
米国特許第5,945,539号 (Haruta他)
米国特許第5,958,978号 (Yamazaki他)
米国特許第5,968,958号 (Guay他)
米国特許第5,972,950号 (NicolaeiとTeulon)
米国特許第5,973,191号 (MarnettとKalgutkar)
米国特許第5,981,576号 (Belley他)
米国特許第5,994,381号 (Haruta他)
米国特許第6,002,014号 (Haruta他)
米国特許第6,004,960号 (Li他)
米国特許第6,005,000号 (Hopper他)
米国特許第6,020,343号 (Belley他)
米国特許第6,020,347号 (DeLaszloとHagmann)
米国特許第6,034,256号 (Carter他)
米国特許第6,040,319号 (Corley他)
米国特許第6,040,450号 (Davies他)
米国特許第6,046,208号 (Adams他)
米国特許第6,046,217号 (Friesen他)
米国特許第6,057,319号 (Black他)
米国特許第6,063,804号 (De Nanteuil他)
米国特許第6,063,807号 (Chabrier de LassauniereとBroquet)
米国特許第6,071,954号 (LeBlanc他)
米国特許第6,077,868号 (Cook他)
米国特許第6,077,869号 (SuiとWachter)
米国特許第6,083,969号 (Ferro他)
米国特許第6,096,753号 (Spohr他)
米国特許第6,133,292号 (Wang他)
国際特許公開W0 94/15932
国際特許公開W0 96/19469

国際特許公開WO 96/26921
国際特許公開WO 96/31509
国際特許公開WO 96/36623
国際特許公開WO 96/38418
国際特許公開WO 97/03953
国際特許公開WO 97/10840
国際特許公開WO 97/13755
国際特許公開WO 97/13767
国際特許公開WO 97/25048
国際特許公開WO 97/30030
国際特許公開WO 97/34882
国際特許公開WO 97/46524
国際特許公開WO 98/04527
国際特許公開WO 98/06708
国際特許公開WO 98/07425
国際特許公開WO 98/17292
国際特許公開WO 98/21195
国際特許公開WO 98/22457
国際特許公開WO 98/32732
国際特許公開WO 98/41516
国際特許公開WO 98/43966
国際特許公開WO 98/45294
国際特許公開WO 98/47871
国際特許公開WO 99/01130
国際特許公開WO 99/01131
国際特許公開WO 99/04152
国際特許公開WO 99/04155
国際特許公開WO 99/10331
国際特許公開WO 99/10332

国際特許公開WO 99/11605
国際特許公開WO 99/12930
国際特許公開WO 99/14195
国際特許公開WO 99/14205
国際特許公開WO 99/15505
国際特許公開WO 99/23087
国際特許公開WO 99/24404
国際特許公開WO 99/25695
国際特許公開WO 99/35130
国際特許公開WO 99/61016
国際特許公開WO 99/61436
国際特許公開WO 99/62884
国際特許公開WO 99/64415
国際特許公開WO 00/01380
国際特許公開WO 00/08024
国際特許公開WO 00/10993
国際特許公開WO 00/13684
国際特許公開WO 00/18741
国際特許公開WO 00/18753
国際特許公開WO 00/23426
国際特許公開WO 00/24719
国際特許公開WO 00/26216
国際特許公開WO 00/31072
国際特許公開WO 00/40087
国際特許公開WO 00/56348
欧州特許出願第0 799 823号
欧州特許出願第0 846 689号
欧州特許出願第0 863 134号
欧州特許出願第0 985 666号

【0085】

本発明の組成物は式 (VI) を有する化合物にとって特に有効である：



式中、³R はメチルまたはアミノ基であり、⁴R は水素またはC₁₋₄ アルキルまたはアルコキシ基であり、XはNまたは⁵CR⁵（ここで、⁵R は水素またはハロゲンである）であり、そしてYおよびZは独立に、隣接する原子と共に、非置換である又は一つ若しくはそれ以上の位置がオキソ、ハロ、メチルもしくはハロメチル基で置換されている5～6員環を形成する炭素または窒素原子である。好ましいかかる5～6員環は、一つの位置より多くは置換されていないシクロペンテノン、フラノン、メチルピラゾール、イソキサゾールおよびピリジン環である。

【0086】

例示的には、本発明の組成物はセレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、5-クロロ-3-(4-メチルスルホニル)フェニル-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンおよび(S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸、特にセレコキシブおよびバルデコキシブ、そして最も特別にはセレコキシブ、のために適している。

【0087】

本発明はここでは特にセレコキシブに関して例証されており、そして望むならば、ここに記載の組成物中のセレコキシブの全部または一部を、いずれか他の、水への溶解度が低い選択的COX-2阻害性化合物によって、置き換えることができる。

【0088】

本発明の組成物はCOX-2が介在する非常に広範囲の疾病（限定されるものではないが炎症、痛みおよび／または熱を特徴とする疾病を包含する）の治療および予防に有効である。かかる組成物は関節炎の治療におけるような抗炎症薬剤として特に有効である上に、COX-1よりCOX-2に対する選択性をもたない通常为非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の組成物よりも有害な副作用が有意に低いという利益が追加される。特に、本発明の組成物は通常NSAIDsの組成物に比べて、胃腸毒性および上部胃腸潰瘍化や出血を含めて胃腸刺激の可能性の減少、体液停留および高血圧の急性増悪に通じる腎臓機能の低下のような腎臓副作用の可能性の減少、血小板作用の阻害を含めて出血時間に対する影響の減少、および多分、アスピリン感受性の喘息患者に喘息攻撃を誘発する能力の低下、を有する。従って、本発明の組成物は特に、通常NSAIDsが禁忌である場合には、例えば、消化性潰瘍、胃炎、限局性回腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎をもった又は胃腸病変の繰り返し病歴をもった患者には；低プロトロンビン血症のような貧血、血友病またはその他の出血問題を含めての胃腸の出血性凝固異常；腎臓病；または手術前の患者もしくは抗凝固剤を与えられている患者には、通常NSAIDsに代わるものとして有効である。

【0089】

意図された組成物は多様な関節炎性異常を治療するのに有効であり、かかる異常は限定されるものではないが、リウマチ様関節炎、脊椎関節炎、通風性関節炎、骨関節炎、全身性ループス・エリテマトーデスおよび若年性関節炎を包含する。

【0090】

かかる組成物は喘息、気管支炎、月経性痙攣、早産、腱炎、滑液囊炎、アレルギー性神経炎、サイトメガロウイルス感染症、HIV誘発アポトーシスも含めてアポトーシス、肝炎も含めて肝臓病、皮膚に関連する容態たとえば乾癬、湿疹、にきび、やけど、皮膚炎、および日焼けも含めて紫外線損傷、および白内障の手術や近眼の手術のような眼の手術後も含めて術後の炎症、の治療に有効である。

【0091】

かかる組成物は炎症性腸疾患、クローン病 (Crohn's disease)、胃炎、過敏性

腸管症候群および潰瘍性大腸炎のような胃腸の状態を治療するのに有効である。

【0092】

かかる組成物は、片頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、硬皮病、リウマチ熱、I型糖尿病、重症筋無力症も含めて神経筋接合部疾病、多発性硬化症も含めて白質疾患、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏症、脳浮腫も含めて外傷後に起こる腫脹、心筋虚血などのような疾患における炎症を治療するのに有効である。

【0093】

かかる組成物は、網膜炎、結膜炎、網膜症、ぶどう膜炎、眼球光線恐怖症のような眼病の、および眼組織への急性外傷の、治療に有効である。

【0094】

かかる組成物は、ウイルス感染症や嚢胞性線維症に関連したような肺炎の治療、および骨粗鬆症に関連したような骨再吸収の治療に有効である。

【0095】

かかる組成物は或る中枢神経系異常、たとえば、アルツハイマー病を含めて皮質性痴呆、神経変性、および卒中や虚血や外傷から結果として生じる中枢神経系損傷、の治療のために有効である。本文脈の中での用語「治療」は、アルツハイマー病、血管性痴呆、多発梗塞性痴呆、初老性痴呆、アルコール性痴呆および老人性痴呆を含めて、痴呆の部分的または全体的な抑制を包含する。

【0096】

かかる組成物はアレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、内毒素ショック症候群および肝臓病の治療に有効である。

【0097】

かかる組成物は痛み（限定されるものではないが術後の痛み、歯痛、筋肉痛、および癌から生じる痛みも含めて）の治療に有効である。たとえば、かかる組成物は、リウマチ熱、インフルエンザおよびその他のウイルス感染症（普通の風邪も含む）、背および首の弱い痛み、月経困難症、頭痛、歯痛、捻挫および挫傷、筋肉炎、神経痛、滑膜炎、リウマチ性関節炎も含む関節炎、変形性関節症（骨関

節炎)、痛風および強直性脊椎炎、滑液囊炎、やけど、および外科や歯科の治療後の外傷も含めて様々な容態における痛み、熱および炎症の軽減に有効である。

【0098】

かかる組成物は炎症が関連した心臓血管異常の治療および予防に有効であり、かかる異常には、血管の疾患、冠状動脈の疾患、動脈瘤、血管拒絶、動脈硬化症、心臓移植動脈硬化症も含めてアテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、塞栓症、卒中、静脈血栓症も含めて血栓症、不安定型狭心症も含めて狭心症、冠状斑炎症、クラミジアが誘発する炎症も含めて細菌が誘発する炎症、ウイルスが誘発する炎症、および、冠状動脈バイパス手術も含む血管移植、血管形成術、ステント配列、動脈内膜切除または動脈や静脈や毛細血管を含むその他の侵襲性治療のような外科治療に関連した炎症が包含される。

【0099】

かかる組成物は患者の血管形成に関連した異常の治療に、たとえば、腫瘍起因性血管形成を抑制するために、有効である。かかる組成物は、転移も含めて新生物；角膜移植拒絶、眼の新血管形成、傷または感染の後の新血管形成も含めて網膜の新血管形成、糖尿病性網膜症、黄斑変性、後水晶体線維増殖症および血管新生性緑内障のような眼の容態；胃潰瘍のような潰瘍性疾患；病的ではあるが悪性ではない容態、たとえば、乳児血管腫も含めての血管腫、鼻咽腔の血管線維腫および骨の虚血壊死；および子宮内膜症のような女性生殖系の異常、の治療に有効である。

【0100】

かかる組成物は、良性および悪性の腫瘍および新生物、癌も含めて、たとえば、結腸直腸の癌、脳の癌、骨の癌、上皮細胞由来新生物（上皮癌）たとえば基底細胞癌、腺癌、消化器系の癌たとえば口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、頸部癌、肺癌、乳癌、皮膚癌たとえば扁平上皮癌や基底細胞癌、前立腺癌、腎細胞癌、および体全体にわたって上皮細胞に作用するその他の既知の癌、の予防および治療に有効である。本発明の組成物が有効であることが特に意図されている新生物は消化器系の癌、バレット食道、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、頸部癌、肺癌、乳癌および皮膚

癌である。かかる組成物は、家族性腺腫様ポリープ症(familial adenomatous polyposis) (FAP) をもつものも含めて、腺腫様ポリープを有する患者を治療するのに使用できる。加えて、かかる組成物はFAPの危険性のある患者がポリープ症になるのを予防するために使用できる。

【0101】

かかる組成物は収縮性プロスタノイドの合成を阻害することによってプロスタノイド誘発平滑筋収縮を抑制するので、月経困難症、早期分娩、喘息、および好酸性に関連した異常の治療に使用できる。それらはまた、特に閉経後の女性の骨損失を低減するため（すなわち、骨粗鬆症の治療）に及び緑内障の治療に使用できる。

【0102】

本発明の組成物にとっての好ましい用途はリウマチ性関節炎および骨関節炎の治療のため、一般的に痛み管理のため（特に口内手術後の痛み、一般手術後の痛み、整形手術後の痛み、および骨関節炎の急性発赤）、アルツハイマー病の治療のため、および結腸癌の予防的化学療法のためである。

【0103】

リウマチ性関節炎または骨関節炎の治療のためには、本発明の組成物は約50mg～約1000mg、好ましくは約100mg～約600mg、より好ましくは約150mg～約500mg、更により好ましくは約175mg～約400mg、たとえば、約200mg、のセレコキシブの1日当り投与量を与えるのに使用できる。体重1kg当り約0.7～約13mg、好ましくは、体重1kg当り約1.3mg～約8mg、より好ましくは、体重1kg当り約2mg～約6.7mg、そして更により好ましくは、体重1kg当り約2.3mg～約5.3mg、たとえば、体重1kg当り約2.7mg、のセレコキシブの1日当り投与量は本発明の組成物で投与されるときは一般に十分である。1日の用量は1日に1つ～約4つの投与、好ましくは1日に1つまたは2つの投与で投与できる。

【0104】

アルツハイマー病または癌の治療のためには、本発明の組成物は約50mg～約1000mg、好ましくは約100mg～約800mg、より好ましくは約150mg～約600mg、そして更により好ましくは約175mg～約400mg、たとえば、約400mg、のセレコキシブの

1日当り投与量を与えるのに使用できる。体重1kg当り約0.7～約13mg、好ましくは、体重1kg当り約1.3mg～約10.7mg、より好ましくは、体重1kg当り約2mg～約8mg、そして更により好ましくは、体重1kg当り約2.3mg～約5.3mg、たとえば、体重1kg当り約5.3mg、のセレコキシブの1日当り投与量は本発明の組成物で投与されるときは一般に十分である。1日の用量は1日に1つ～約4つの投与、好ましくは1日に1つまたは2つの投与で投与できる。

【0105】

痛み管理のためには、本発明の組成物は約50mg～約1000mg、好ましくは約100mg～約600mg、より好ましくは約150mg～約500mg、更により好ましくは約175mg～約400mg、たとえば、約200mg、のセレコキシブの1日当り投与量を与えるのに使用できる。体重1kg当り約0.7～約13mg、好ましくは、体重1kg当り約1.3mg～約8mg、より好ましくは、体重1kg当り約2mg～約6.7mg、そして更により好ましくは、体重1kg当り約2.3mg～約5.3mg、たとえば、体重1kg当り約2.7mg、のセレコキシブの1日当り投与量は本発明の組成物で投与されるときは一般に十分である。1日の用量は1日に1つ～約4つの投与で投与できる。50mgの用量ユニット1個を1日4回、100mgの用量ユニット1個または50mgの用量ユニット2個を1日2回、または、200mgの用量ユニット1個、100mgの用量ユニット2個または50mgの用量ユニット4個を1日1回、の割合での投与が好ましい。

【0106】

セレコキシブ以外の選択的COX-2阻害性薬物については、適切用量は上記引用特許文献を参照して選択することができる。

【0107】

ヒトの治療に有効である上に、本発明の化合物は同伴動物、外来動物、飼育動物など、特に哺乳類、の獣医治療に有効である。特に、本発明の組成物はウマ、イヌおよびネコにおけるCOX-2介在疾病の治療に有効である。

【0108】

本発明は更に、COX-2阻害性薬物による治療が指示される病態または疾病を治療する治療方法に関しており、この方法は本発明の組成物を、それを必要としている患者に経口投与することを含む。病態または疾病を予防、軽減または改善

するための投与計画は好ましくは、1日1回または1日2回の治療に相応するが、様々な要因に応じて変更できる。これら要因には、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事および医療状態、および異常の性質および深刻さが包含される。従って、実際に使用される投与計画は広く変動可能であり、従って上記の好ましい投与計画から逸脱することがある。

【0109】

最初の治療は上記の通りの投与計画をもって始めることができる。治療は一般的には、必要ならば数週間から数箇月または数年までの期間にわたって継続される。本発明の組成物による治療を受けている患者は治療の有効性を確かめるためにこの分野で周知の方法のどれかによって日常的に監視されることができる。かかる監視からのデータの継続分析はどの時点でも最適有効用量が投与されるように及び治療期間が決定できるように治療中の治療計画の変更を可能にする。このやり方で、治療計画および投与計画は満足な有効性を示す最低量の組成物が投与されるように及び病態または疾病を成功裏に治療するのに必要な間だけ投与が継続されるように治療の経過中に合理的に変更できる。

【0110】

本発明の組成物によって示される治療効果の速やかな開始によって、これら組成物は急性のCOX-2介在疾病の治療には、特に痛みの軽減には、セレコキシブの従来処方物よりも特別有益である。同時に、本発明の組成物によって示される長い治療効果持続によって、これら組成物は急性のCOX-2介在疾病の治療には、特に1日1回治療が望ましい場合には、セレコキシブの従来処方物よりも特別有益である。本発明の組成物は治療効果の迅速な開始と長い持続が要求される場合に独特に有益である。

【0111】

本発明の組成物はオピオイドおよびその他の鎮痛薬との組合せ療法に使用することができ、それら薬には、他の中でも、麻酔性鎮痛薬、Mu受容体拮抗薬、カップパ(Kappa)受容体拮抗薬、非麻酔性（すなわち、非中毒性）鎮痛薬、モノアミン吸収阻害剤、アデノシン調整薬、カンナビノイド誘導体、サブスタンスP拮抗薬、ニューロキニン-1受容体拮抗薬およびナトリウムチャンネル遮断薬が包含さ

れる。好ましい組合せ療法は本発明の組成物と、次のものから選ばれた一つまたはそれ以上の化合物との併用を含む：アセクロフェナク (aceclofenac)、アセメタシン (acemetacin)、 ϵ -アセトアミドカプロン酸、アセトアミノフェン、アセトアミノサロール (acetoaminosalol)、アセトアニリド、アセチルサリチル酸 (アスピリン)、S-アデノシルメチオニン、アルクロフェナク (alclofenac)、アルフエンタニル (alfentanil)、アリルプロジン (allylprodine)、アルミノプロフェン (alminoprofen)、アロキシプリン (aroxiprin)、アルファプロジン (alphaprodine)、ビス (アセチルサリチル酸) アルミニウム、アンフェナク (amfenac)、アミノクロルテノキサジン (aminochlorthenoxazine)、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、2-アミノ-4-ピコリン、アミノプロピロン (aminopropylon)、アミノピリン、アミキセトリン (amixetrine)、サリチル酸アンモニウム、アンピロキシカム (ampiroxycam)、アムトルメチングアシル (amtolmetin guacil)、アニレリジン (anileridine)、アンチピリン (antipyrine)、サリチル酸アンチピリン、アントラフェニン (antrafenine)、アパゾン (apazone)、ベンダザク (bendazac)、ベノリレート (benorylate)、ベノキサプロフェン (benoxaprofen)、ベンツピペリロン (benzpiperylon)、ベンジダミン (benzydamine)、ベンジルモルヒネ、ベルモプロフェン (bermoprofen)、ベジトラミド (bezitramide)、 α -ビスアボロール (bisabolol)、ブロムフェナク (bromfenac)、p-ブロモアセトアニリド、酢酸5-クロロサリチル酸 (5-bromosalicylic acid acetate)、ブロモサリゲニン (bromosaligenin)、ブセチン (bucetin)、ブクロキシック酸 (bucloxic acid)、ブコロム (bucolome)、ブフェキサマク (bufexamac)、ブマジゾン (bumadizon)、ブプレノルフィン (buprenorphine)、ブタセチン (butacetine)、ブチブフェン (butibufen)、ブトファノール (butophanol)、アセチルサリチル酸カルシウム、カルバマゼピン (carbamazepine)、カルビフェン (carbiphen)、カルプロフェン (carprofen)、カルサラム (carsalam)、クロロブタノール、クロルテノキサジン (chlorthenoxazin)、サリチル酸コリン、シンコフェン (cinchophen)、シンメタシン (cinmetacin)、シラマドール (ciramadol)、クリダナク (clidanac)、クロメタシン (clometacin)、クロニタゼン (clonitazene)、クロニキシン (clonixin)、クロピラク (clopirac)、丁子 (clove)、コデイン (codeine)、臭化メチルコデイン、燐酸コデイン、

硫酸コデイン、クロプロパミド(cropropamide)、クロテタミド(crotethamide)、
デソモルヒネ(desomorphine)、デクソクサドロール(dexoxadrol)、デキストロモ
ラミド(dextromoramide)、デゾシン(dezocine)、ジアムプロミド(diampromide)
、ジクロフェナク・ナトリウム(diclofenac sodium)、ジフェナミゾール(difena
mizole)、ジフェンピラミド(difenpiramide)、ジフルニサル(diflunisal)、ジヒ
ドロコデイン、酢酸ジヒドロコデイノンエノール(dihydrocodeinone enol aceta
te)、ジヒドロモルヒネ、アセチルサリチル酸ジヒドロキシアルミニウム、ジメ
ノキサドール(dimenoxadol)、ジメフェプタノール(dimepheptanol)、ジメチルチ
アムブテン(dimethylthiambutene)、酪酸ジオキサフェチル(dioxaphetyl butyra
te)、ジピパノン(dipipanone)、ジプロセチル(diprocetyl)、ジピロン(dipyrone
)、ジタゾール(ditazol)、ドロキシカム(droxicam)、エモルファゾン(emorfazon
e)、エンフェナミン酸(enfenamic acid)、エピリゾール(epirizole)、エプタゾ
シン(eptazocine)、エテルサレート(etersalate)、エテンザミド(ethenzamide)
、エトヘプタジン(ethoheptazine)、エトキサジン(ethoxazene)、エチルメチル
チアムブテン(ethylmethylthiambutene)、エチルモルヒネ、エトドラック(etodo
lac)、エトフェナメート(etofenamate)、エトニタゼン(ettonitazene)、オイゲ
ノール(eugenol)、フェルビナク(felbinac)、フェンブフェン(fenbufen)、フェ
ンクロジック酸(fenclozic acid)、フェンドサル(fendosal)、フェノプロフェ
ン(fenoprofen)、フェンタニル(fentanyl)、フェンチアザク(fentiazac)、フェ
ブラジノール(fepradinol)、フェブラゾン(feprazone)、フロクタフェニン(floc
tafenine)、フルフェナム酸(flufenamic acid)、フルノキサプロフェン(flunoxa
profen)、フルオレソン(fluoresone)、フルピルチン(flupiritine)、フルプロク
アゾン(fluproquazone)、フルルビプロフェン(flurbiprofen)、ホスホサル(fo
sfosal)、ゲンチジン酸(gentisic acid)、グラフェニン(glafenine)、グルカメ
タシン(glucametacin)、サリチル酸グリコール、グライアズレン(guaiazulene)
、ヒドロコドン(hydrocodone)、ヒドロモルホン(hydromorphone)、ヒドロキシペ
チジン(hydroxypethidine)、イブフェナク(ibufenac)、イブプロフェン(ibuprof
en)、イブプロキサム(ibuproxam)、サリチル酸イミダゾール、インドメタシン
、インドプロフェン、イソフェゾラク(isofezolac)、イソラドール(isoladol)、

イソメタドン(isomethadone)、イソニキシム(isonixin)、イソキセパク(isoxepac)、イソキシカム(isoxicam)、ケトロベミドン(ketrobemidone)、ケトロプロフェン(ketoprofen)、ケトロラック(ketrolac)、p-ラクトロフェネチド(lactrophenetide)、レフェタミン(lefetamine)、レボルファノール(levorphanol)、ロフェンタニル(lofentanil)、ロナゾラク(lonazolac)、ロルノキシカム(lornoxicam)、ロキソプロフェン(loxoprofen)、アセチルサリチル酸リジン、アセチルサリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸(meclofenamic acid)、メフェナム酸(mefenamic acid)、メペリジン(meperidine)、メプタジノール(meptazinol)、メサラミン(mesalamine)、メタゾシン(metazocine)、塩酸メサドン(methadone hydrochloride)、メトトリメπραジン(methotrimeprazine)、メチアジニック酸(metiazinic acid)、メトホリン(metofoline)、メトポン(metopon)、モフェブタゾン(mofebutazone)、モフェゾラク(mofezolac)、モラゾン(morazone)、モルヒネ、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、サリチル酸モルホリン(morpholine salicylate)、ミロフィン(myrophine)、ナブメトン(nabumetone)、ナルブフィン(nalbuphine)、サリチル酸1-ナフチル、ナプロキセン(naproxen)、ナルセイン(narceine)、ネホパム(nefopam)、ニコモルヒネ(nicomorphine)、ニフェナゾン(nifenazone)、ニフルミック酸(niflumic acid)、ニメスリド(nimesulide)、5'-ニトロ-2'-プロポキシアセトアニリド、ノルレボルファノール(norlevorphanol)、ノルメタドン(normethadone)、ノルモルヒネ(normorphine)、ノルピパノン(norpipanone)、オルサラジン(olsalazine)、阿片(opium)、オキサセプロール(oxaceprol)、オキサメタシン(oxametacine)、オキサプロジン(oxaprozin)、オキシコドン(oxycodone)、オキシモルホン(oxymorphone)、オキシフェンブタゾン(oxyphenbutazone)、パパベレタム(papaveretum)、パラニリン(paranyline)、パルサルミド(parsalimide)、ペンタゾシン(pentazocine)、ペリソキサール(perisoxal)、フェナセチン(phenacetin)、フェナドキソン(phenadoxone)、フェナゾシン(phenazocine)、塩酸フェナゾピリジン、フェノコール(phenocoll)、フェノペリジン(phenoperidine)、フェノピラゾン(phenopyrazone)、アセチルサリチル酸フェニル、フェニルブタゾン、サリチル酸フェニル、フェニラミドール(phenyramidol)、ピケトプロフェン(piketoprofen)、ピミノジン(piminodine)、ピペブゾン(pipebuzon)

e)、ピペリロン(piperylone)、ピプロフェン(piprofen)、ピラゾラック(pirazolac)、ピリトラミド(piritramide)、ピロキシカム(piroxicam)、プラノプロフェン(pranoprofen)、プログルメタシン(proglumetacin)、プロヘプタジン(proheptazine)、プロメドール(promedol)、プロパセタモール(propacetamol)、プロピラム(propiram)、プロポキシフェン(propoxyphene)、プロピフェナゾン(propyphenazone)、プロカゾン(proquazone)、プロチジニック酸(protizinic acid)、ラミフェナゾン(ramifenazone)、ラミフェンタニル(ramifentanil)、メチル硫酸リマゾリウム(rimazolium metilsulfate)、サラセタミド(salacetamide)、サリシン(salicin)、サリチルアミド、サリチルアミド o-酢酸(salicylamide o-acetic acid)、サリチル硫酸(salicylsulfuric acid)、サルサルト(salsalte)、サルベリン(salverine)、シメトリド(simetride)、サリチル酸ナトリウム、スフェンタニル(sufentanil)、スルファサラジン(sulfasalazine)、スリンダク(sulindac)、スーパーオキシド・ジスムターゼ(superoxide dismutase)、スプロフェン(suprofen)、スキシブロン(suxiburone)、タルニフルメート(talniflumate)、テニダップ(tenidap)、テノキシカム(tenoxicam)、テロフェナメート(terofenamate)、テトランドリン(tetrandrine)、チアゾリノブタゾン(tiazolinobutazone)、チアプロフェニック酸(tiaprofenic acid)、チアラミド(tiaramide)、チリジン(tilidine)、チノリジン(tinoridine)、トルフェナム酸(tolfenamic acid)、トルメチン(tolmetin)、トラマドール(tramadol)、トロペシン(tropesin)、ビミノール(viminol)、キセンブシン(xenbucin)、キシモプロフェン(ximoprofen)、ザルトプロフェン(zaltoprofen)およびゾメピラック(zomepirac) (The Merck Index、第12版(1996)、Therapeutic Category and Biological Activity Indexに掲載されている"Analgesic", "Anti-inflammatory"および"Antipyretic"の項目に列挙されたリストを参照されたい)。

【0112】

特に好ましい組合せ治療は本発明の組成物とオピオイド化合物との組合せの使用を含み、特に、オピオイド化合物がコデイン、メペリジン、モルヒネまたはその誘導体である場合である。

【0113】

選択的COX-2阻害性薬物との組合せで投与されるべき化合物は薬物と別に処方されるか又は本発明の組成物中に薬物と一緒に処方されることができる。選択的COX-2阻害性薬物が第二の薬物たとえばオピオイド薬物と一緒に処方される場合には、第二の薬物は即時放出、迅速放出、持続放出または二重放出の形態に処方されることができる。

【0114】

選択的COX-2阻害性薬物好ましくはセレコキシブの特定量を含有する用量ユニットは所期の1日当り投与量を達成するのに使用される投与の頻度を調整するために選択されることができる。1日当り投与量および投与頻度、および従って、適切な用量ユニットの選択は、患者の年齢、体重、性別および医療状態、および容態または疾病の性質および深刻さを含めて様々な要因に依存し、従って広く変動するであろう。

【0115】

好ましくは、組成物は重量で約1%~約95%、好ましくは約10%~約90%、より好ましくは約25%~約85%、更により好ましくは約30%~約80%の選択的COX-2阻害性薬物を含有している。

【0116】

本発明の組成物は好ましくは、用量ユニットの各々が予め定められた量の選択的COX-2阻害性薬物を含有している離散の用量ユニットの形態、たとえば、錠剤、丸剤、硬または軟カプセル剤、トローチ剤、サッシェ剤、調剤可能な散剤、顆粒剤、懸濁剤、エリキシル剤またはその他液体、または経口投与に妥当に適合したその他のいずれかの形態で、製造される。錠剤、丸剤などは更にコーティングをもって又はコーティングなしで製造されることができる。

【0117】

口腔内投与または舌下投与に適する本発明の組成物は、たとえば、選択的COX-2阻害性薬物を、香味をつけた基剤たとえば白糖とアラビアゴムまたはトラガントゴムの中に、含むトローチ剤、およびセレコキシブをゼラチンとグリセリンまたは白糖とアラビアゴムのような不活性基剤の中に含むパステル剤を包含する。

【0118】

経口投与用の液状剤形は、水のような、この分野で普通に使用される不活性希釈剤を含有している、製剤上許容できる懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を包含する。かかる組成物はまた、たとえば、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、および、甘味、香味および香料用剤を含んでもよい。

【0119】

本発明の組成物に有効な添加物は液体、半固体、固体またはそれらの組合せであることができる。本発明の添加物含有組成物は、一つまたはそれ以上の添加物と選択的COX-2阻害性薬物とを、その、溶解された、懸濁された、ナノ粒子、ミクロ粒子、または制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出もしくは延長放出の形態の組合せで、合わせる工程を包含するいずれか適する製剤方法によって製造できる。一般に、かかる組成物は薬物を液状の又は微細な希釈剤または両方と共に一様かつ均質に混合し、そして必要ならば又は望むならば生成物をカプセル化または造形することによって製造される。たとえば、錠剤は一つまたはそれ以上の添加物と一緒にされた選択的COX-2阻害性薬物の粉末または顆粒を圧縮または成形することによって製造できる。圧縮錠剤は、場合によっては一つまたはそれ以上の結合剤（単数または複数）、滑沢剤（単数または複数）、不活性希釈剤（単数または複数）、湿潤剤（単数または複数）および／または分散剤（単数または複数）と混合された、薬物を含む、粉末または顆粒のような自由流動性の組成物を適切な機械で圧縮することによって製造することができる。成形錠剤は不活性な液状希釈剤で湿らせた薬物を適切な機械で成形することによって製造することができる。

【0120】

本発明の組成物は代表的には、製剤上許容できる希釈剤、崩壊剤、結合剤、接着剤、湿潤剤、滑沢剤、および粘着防止剤からなる群から選ばれた一つまたはそれ以上の添加物と混合された所期量の選択的COX-2阻害性薬物を含む。加えて、薬物のナノ粒子、ミクロ粒子および／または制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出性粒子は存在するならば、場合によっては一つまたはそれ以上のマトリックスポリマーおよび／また

は表面修飾剤を含有することができる。薬物粒子はビーズ状に凝集されることができ、ビーズはかかるビーズ内の薬物に制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出または延長放出の性質を付与するコーティング剤に包まれている。

【0121】

添加物の選択および組合せを通して、他の性質の中でも、効率、生体内利用率、クリアランス時間、安定性、薬物と添加物との適合性、安全性、溶出プロフィール、崩壊プロフィールおよび／またはその他の薬動的、化学的および／または物理的性質に関して改良された性能を示す組成物を提供できる。組成物が錠剤として処方される場合には、選択された添加物の組合せは、他の性質の中でも、溶出プロフィール、硬度、圧潰強さ、および／または摩損度の改良を示すことができる錠剤を提供する。

【0122】

本発明の組成物は場合によっては一つまたはそれ以上の製剤上許容できる希釈剤を添加物として含む。適する希釈剤は例示的には下記のことを、個々に又は組合せで、包含する：ラクトース、無水ラクトースおよびラクトース1水和物を含めての；澱粉、直接圧縮可能な澱粉および水解澱粉（例えば、セルタブ(Celutab)（商標）およびエムデクス(Emdex)（商標））を含めての；マンニトール；ソルビトール；キシリトール；デキストロース（例えば、セレロース(Cerelose)（商標）200）およびデキストロース1水和物；二塩基性性リン酸カルシウム2水和物；白糖系希釈剤；舐剤の糖；一塩基性硫酸カルシウム1水和物；硫酸カルシウム2水和物；粒子状乳酸カルシウム3水和物；デキストラート；イノシトール(inositol)；水解穀物固体(hydrolyzed cereal solids)；アミロース；微結晶質セルロース、食品級の α -および非晶質セルロース源（例えば、レクセル(Rexcel)（商標））および粉末セルロース源；炭酸カルシウム；グリシン；ベントナイト；ポリビニルピロリドンを含むセルロース；など。かかる希釈剤は存在する場合には全体で、組成物の全重量の約5%～約99%、好ましくは約10%～約85%、そしてより好ましくは約20%～約80%を構成する。選ばれた希釈剤（単数または複数）は好ましくは、適する流動特性および、錠剤が望まれる場合には、圧縮性を示

す。

【0123】

ラクトースおよび微結晶質セルロースは、個々にまたは組合せで、好ましい希釈剤である。どちらの希釈剤もセレコキシブとは化学的に適合性である。粒子外の微結晶質セルロース（すなわち、乾燥工程後に湿式造粒組成物(wet granulated composition)に添加された微結晶質セルロース）は硬度（錠剤向けに）および／または崩壊時間を改良するために使用できる。ラクトース、特に、ラクトース1水和物が特に好ましい。ラクトースは代表的には、セレコキシブの適する放出速度、安定性、圧縮前流動性、および／または乾燥特を有する組成物を、比較的安い希釈剤価格で、提供する。それは、造粒（湿式造粒が使用される）中に高密度化(densification)を助け従ってブレンド流動性を改良する高密度基質を提供する。

【0124】

本発明の組成物は場合によっては、一つまたはそれ以上の製剤上許容できる崩壊剤を添加物として、特に錠剤組成物のために、含む。適する崩壊剤は、個々にまたは組合せで、ナトリウム澱粉グリコレート(sodium starch glycolate)（たとえば、ペンウエスト(Pen West)のエクスプロタブ(Explotab)（商標））および予めゼラチン化されたコーンスターチ（たとえば、ナショナル(National)（商標）1551、ナショナル（商標）1550、およびカラーコン(Colorcon)（商標）1500）も含めての澱粉、クレー（たとえば、ビーガム(Veegum)（商標）HV）、セルロース、たとえば、精製セルロース、微結晶質セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびナトリウム・カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロース(croscarmellose)ナトリウム（たとえば、FMCのAc-Di-Sol（商標））、アルギネート、クロスポビトン(crospovidone)、およびガムたとえば寒天、グアー、イナゴマメ(locust bean)、カラヤ、ペクチンおよびトラガントゴム、を包含する。

【0125】

崩壊剤は組成物の製造中のいずれか適する段階で、特に、造粒に先立って又は圧縮前の滑沢化工程中に、添加されてもよい。かかる崩壊剤は存在する場合には

、全体で、組成物の全重量の約0.2%～約30%、好ましくは約0.2%～約10%、そしてより好ましくは約0.2%～約5%、を成す。

【0126】

クロスカルメロース・ナトリウムは錠剤またはカプセル剤の崩壊のための好ましい崩壊剤であり、そして存在する場合には、組成物の全重量の、好ましくは約0.2%～約10%、より好ましくは約0.2%～約7%、そして更により好ましくは約0.2%～約5%、を成す。クロスカルメロース・ナトリウムは本発明の造粒組成物に優れた粒内崩壊能力を付与する。

【0127】

本発明の組成物は場合によっては、一つまたはそれ以上の製剤上許容できる結合剤または接着剤を添加物として、特に錠剤処方物のために、を含む。かかる結合剤および接着剤は好ましくは、錠剤にされつつある粉末に十分な凝集力を付与してサイジング、滑沢化、圧縮および包装のような通常の加工操作を可能にするが、それでいて錠剤が崩壊するのを及び組成物が摂取時に吸収されるのを可能にする。適する結合剤および接着剤は、個々にまたは組合せで、以下のものを包含する：アラビアゴム；トラガント；白糖；ゼラチン；グルコース；澱粉、たとえば、限定されるものではないが、予めゼラチン化された澱粉（たとえば、ナショナル（商標）1511およびナショナル（商標）1500）；セルロース、たとえば、限定されるものではないが、メチルセルロースおよびカルメロースナトリウム（たとえば、タイロース(Tylose)（商標））；アルギン酸およびアルギン酸の塩；珪酸マグネシウムアルミニウム；PEG；グアーガム；多糖酸；ベントナイト；ポビドン；たとえば、ポビドンK-15、K-30およびK-29/32；ポリメタクリレート；HPMC；ヒドロキシプロピルセルロース（たとえば、クルセル(Klucel)（商標））；およびエチルセルロース（たとえば、エトセル(Ethocel)（商標））。かかる結合剤および／または接着剤は存在する場合には、全体で、組成物の全重量の約0.5%～約25%、好ましくは約0.7%～約15%、そしてより好ましくは約1%～約10%、を成す。

【0128】

本発明の組成物は場合によっては、一つまたはそれ以上の製剤上許容できる湿

潤剤を添加物として含む。かかる湿潤剤は好ましくは、選択的COX-2阻害性薬物を水と接近会合した状態、組成物の生体内利用効率を改善すると考えられる状態、に維持するように選択される。

【0129】

本発明の組成物中に湿潤剤として使用できる界面活性剤の非限定的な例は以下のものを包含する：第4級アンモニウム塩、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムおよび塩化セチルピリジニウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、例えば、ノノキシノール(nonoxynol) 9、ノノキシノール10、およびオクトキシノール(octoxynol) 9、ポロキサマー(poloxamer) (ポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンのブロック共重合体)、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよびオイル、例えば、ポリオキシエチレン(8)カプリル/カプリン酸モノーおよびジグリセリド(たとえば、ガッテフォッセ(Gattefosse)のラブラゾール(Labrasol) (商標))、ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油およびポリオキシエチレン(40)水素化ヒマシ油；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、たとえば、ポリオキシエチレン(20)セトステアリルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、たとえば、ポリオキシエチレン(40)ステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、たとえば、ポリソルベート20およびポリソルベート80(たとえば、ICIのツイーン(Tween) (商標) 80)、プロピレングリコール脂肪酸エステル、たとえば、プロピレングリコールラウレート(たとえば、ガッテフォッセのラウログリコール(Lauroglycol) (商標))、ラウリル硫酸ナトリウム、脂肪酸およびその塩、たとえば、オレイン酸、オレイン酸ナトリウムおよびオレイン酸トリエタノールアミン、グリセリル脂肪酸エステル、たとえば、グリセリルモノステアレート、ソルビタンエステル、たとえば、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテートおよびソルビタンモノステアレート、チロキサポール(tyloxapol)、およびそれらの混合物。かかる湿潤剤は存在する場合には、全体で、組成物の全重量の約0.25%~約15%、好ましくは約0.4%~約10%、そしてより好ましくは約0.5%~約5%、を成す。

【0130】

陰イオン界面活性剤である湿潤剤が好ましい。ラウリル硫酸ナトリウムは特に好ましい湿潤剤である。ラウリル硫酸ナトリウムは存在する場合には、組成物の全重量の約0.25%~約7%、より好ましくは約0.4%~約4%、そして更により好ましくは約0.5%~約2%、を成す。

【0131】

本発明の組成物は場合によっては、一つまたはそれ以上の製剤上許容できる滑沢剤（粘着防止剤および／またはグライダント (glidant) も含めての）を添加物として含む。適する滑沢剤は、個々にまたは組合せて、グリセリルベハペート (glyceryl behapate)（たとえば、コムプリトール (Compritol)（商標）888）；ステアリン酸およびその塩、ステアリン酸マグネシウム、カルシウムおよびナトリウム）；水素化植物油（たとえば、ステロテックス (Sterotex)（商標））；コロイドシリカ；タルク；ワックス；ホウ酸；安息香酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；フマル酸ナトリウム；塩化ナトリウム；DL-ロイシン；PEG（たとえば、カルボワックス (Carbowax)（商標）4000およびカルボワックス（商標）6000）；オレイン酸ナトリウム；ラウリル硫酸マグネシウム。かかる滑沢剤は存在する場合には、全体で、組成物の全重量の約0.1%~約10%、好ましくは約0.2%~約8%、そしてより好ましくは約0.25%~約5%、を成す。

【0132】

ステアリン酸マグネシウムはたとえば錠剤処方物の圧縮中に装置と造粒混合物との間の摩擦を減少させるために使用される好ましい滑沢剤である。

【0133】

適する粘着防止剤はタルク、コーンスターチ、DL-ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウムおよび金属ステアレートを含む。タルクはたとえば装置表面への処方物の粘着を減少させるために及びブレンド内の静電気を減少させるためにも使用される好ましい粘着防止剤またはグライダントである。タルクは存在する場合には、組成物の全重量の約0.1%~約10%、より好ましくは約0.25%~約5%、そして更により好ましくは約2%、を成す。

【0134】

着色剤、香味剤および甘味剤のようなその他の添加物は製剤分野では既知であ

り、そして本発明の組成物にも使用できる。錠剤はたとえば腸溶性コーティング剤をコートされてもよいし又はされなくてもよい。本発明の組成物はさらに、たとえば、緩衝剤を含むことができる。

【0135】

場合によっては、一つまたはそれ以上の発泡剤(effervescent agent)が崩壊剤として及び／又は本発明の組成物の器官感覚受容性を向上させるために使用されることができる。剤形の崩壊を促進するために本発明の組成物の中に存在するとき、一つまたはそれ以上の発泡剤は全体で好ましくは、組成物の全重量の約30%～約75%、そして好ましくは約45%～約70%、たとえば、約60%、を成す。

【0136】

本発明の、ユニット用量の硬カプセル剤および錠剤組成物はたとえば直接カプセル化または直接圧縮によって製造できるが、それらは好ましくはカプセル化または圧縮に先立って湿式造粒される。湿式造粒は他の効果の中でも、微粉碎組成物を圧縮して、改良された流動性、改良された圧縮特性およびカプセル化または打錠のための組成物のより容易な計量または重量調剤をもたらす。造粒から得られる二次粒子サイズ(すなわち、顆粒サイズ)は狭い臨界的なものではなく、平均顆粒サイズは好ましくは便利な取扱および加工を許すようなものであり且つ錠剤用には製剤上許容できる錠剤を形成する直接圧縮可能な混合物の生成を可能にするようなものであるということだけが重要である。

【0137】

顆粒の所期の軽打・嵩密度(tap and bulk density)は通常、約0.3g/mL～約1.0g/mLである。

【0138】

錠剤処方物のためには、錠剤の均一バッチをつくるのに十分な量の完全混合物は通常の製造規模の打錠機で、通常の圧縮圧力(たとえば、代表的な打錠用ダイス型にて約1kN～約50kNの力を適用する)での打錠を受ける。取扱、製造、貯蔵および摂取に関して都合の良いいずれかの錠剤硬度が用いられてもよい。100mg錠剤については、硬度は好ましくは少なくとも4kP、より好ましくは少なくとも約5kP、そして更により好ましくは少なくとも約6kPである。200mg錠剤について

は、硬度は好ましくは少なくとも7kP、より好ましくは少なくとも約9kP、そして更により好ましくは少なくとも約11kPである。しかしながら、混合物は後に胃液に曝されたときに水和を達成するのが困難であるような度合にまで圧縮されるべきではない。

【0139】

錠剤処方物のためには、錠剤摩損度は標準試験において、好ましくは約1.0%未満、より好ましくは0.8%未満、そして更により好ましくは約0.5%未満である。

【0140】

選択的COX-2阻害性薬物の第一画分と第二画分は例えば、後でカプセル化されるか又は錠剤になるように圧縮される個々の顆粒の内部に均質に同時処方されていることができる。替わりに、第一画分と第二画分は本発明の組成物の中で空間的に分離されていることができる。例示的には、単一の硬カプセル剤の内部には、薬物を即時放出の形態で又は制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出もしくは延長放出形態で含有している、分離した顆粒またはビーズ、たとえば、コーテッドビーズ、が存在できる。単一のユニット用量錠剤の中には、薬物を即時放出形態で又は制御放出、遅い放出、プログラム放出、時間調節放出、パルス放出、持続放出もしくは延長放出形態で含有している分離層が存在できる。たとえば、上記米国特許第5,609,884号にナプロキセンについて記載されたものに似た2層型の選択的COX-2阻害性薬物錠剤が製造できる。

【0141】

本発明の特に好ましい態様においては、選択的COX-2阻害性薬物の第二画分は水中2%の粘度が約100~約8000cPであるHPMCを含む持続放出マトリックスの中に分布されている。本発明のこの態様の組成物は便宜上ここでは「二重放出性マトリックス組成物」と称する。この態様にとって好ましい剤形である錠剤として処方されるとき、かかる組成物はここでは「二重放出性マトリックス錠剤」と称する。

【0142】

本発明のマトリックス組成物はHPMCを、選択的COX-2阻害性薬物の放出プロ

フィールを延長するのに十分な量で含む。代表的には、かかる量は重量では組成物の約0.1%~約40%、好ましくは約5%~約30%、たとえば、約10%、である。好ましくは、HPMC対選択的COX-2阻害性薬物の第二画分の重量比は約1:1から約1:12まで、より好ましくは約1:1から約1:6まで、である。

【0143】

HPMCsはそれらのセルロース骨格の鎖長が変動する。これはHPMCの水性分散物の粘度に直接影響する。粘度は通常、水中でHPMCの2重量%濃度において測定される。水中2%の粘度が約100cP未満であるHPMCsはたとえば結合剤として有効であるが、薬剤のための有効な放出延長性を有する傾向にはない。かかるHPMCsは良好な結合性とあまりよくない持続性を有すると云われる。用語「結合性」はここでは、湿式造粒による錠剤製造のための結合剤としてのふさわしさを称しており、湿式造粒では、たとえば、HPMCは造粒されるべき乾燥粉末の上に吹き付けるために水に溶解される。用語「持続性」はここでは、放出延長性マトリックスとしてのふさわしさを称している。良好な持続性をもったHPMCsは湿式造粒技法における結合剤として使用するのには典型的に粘稠であり過ぎる。本発明によれば、二重放出セレキシブ組成物の放出延長性マトリックスを形成するのに使用されるHPMCsは水中2%での粘度が約100~約8000cP、好ましくは約1000~約8000cP、たとえば、約4000cP、である。

【0144】

HPMCsはまた、セルロース性主鎖上の有効ヒドロキシル基の、メトキシル基による及びヒドロキシプロポキシル基による、置換度が多様である。ヒドロキシプロポキシル基置換が増加すると、得られるHPMCは性質がより親水性になる。本発明の二重放出性マトリックス組成物においては、約15%~約35%の、より好ましくは約19%~約30%の、そして最も好ましくは約19%~約24%の、メトキシル置換を有する、そして約3%~約15%の、より好ましくは約4%~約12%の、そして最も好ましくは約7%~約12%の、ヒドロキシプロポキシル基置換を有するHPMCsを使用することが好ましい。

【0145】

性質が比較的親水性でありそして本発明の組成物に有効であるHPMCsは例示的

には、ダウケミカル社(Dow Chemical Co.)のメトセル(Methocel) (商標) および信越化学工業 (株) (Shin-Etsu Chemical Co.)のメトロース(Metolose) (商標)のブランド名で入手可能である。結合剤として以外は本発明の組成物には一般的に不適切である低粘度グレードのHPMCsの例は、メトセル (商標) E5、メトセル (商標) E15LV、メトセル (商標) E50LV、メトセル (商標) K100LV、およびメトセル (商標) F50LVを包含し、それらの2重量%水溶液はそれぞれ5cP、15cP、50cP、100cPおよび50cPの粘度を有する。中位の粘度を有するHPMCsの例は、メトセル (商標) E4Mおよびメトセル (商標) K4Mを包含し、その各々の2重量%水溶液は4000cPの粘度を有する。高い粘度を有するHPMCsの例は、メトセル (商標) E10M、メトセル (商標) K15M及びメトセル (商標) K100Mを包含し、それらの2重量%水溶液は、それぞれ10,000cP、15,000cPおよび100,000cPの粘度を有する。様々なHPMC製品はAnon (1997)、Formulating for Controlled Release with Methocel Premium Cellulose Ethers、ダウケミカル社、に記載されている。選択されたHPMC製品についてのメトキシルおよびヒドロキシプロポキシ置換タイプおよび含量は下記の表1の中に提供されている。

【0146】

表1 選択された HPMC 製品の性質

メトセル™ E4MP (USP2910)	水中2%における公称粘度	4,000 cP
	メトキシル、%	28~30
	ヒドロキシプロポキシル、%	7~12
メトセル™ K4MP (USP2208)	水中2%における公称粘度	4,000 cP
	メトキシル、%	19~24
	ヒドロキシプロポキシル、%	7~12
メトセル™ E10MP (USP2910)	水中2%における公称粘度	10,000 cP
	メトキシル、%	28~30
	ヒドロキシプロポキシル、%	7~12
メトセル™ K15MP (USP2208)	水中2%における公称粘度	15,000 cP
	メトキシル、%	19~24
	ヒドロキシプロポキシル、%	7~12

【0147】

持続性をもった現時点での好ましいHPMCの例は置換タイプ2208によって、約19%～約24%のメトキシル置換と約7%～約12%のヒドロキシプロポキシ置換を示し、そして水中2%での公称粘度が約4000cPのものある。100メッシュの篩を少なくとも90%通過する粒子サイズを有する「制御放出」グレードが特に好ましい。これら仕様を満足する市販のHPLCの例はダウケミカル社のメトセル（商標）K4Mである。

【0148】

本発明によるHPMCマトリックスがいかにして優れた持続放出特性を与えるかについて何らかの特別の強調によって拘束されるものではないが、経口摂取で及び胃液との接触で、錠剤表面の上の又はその近くのHPMCは部分的に水和し従って膨潤してゲル層になり、ゲル層の中には三次元マトリックス中に分布された有効成分たとえばセレコキシブを有する。更に、この三次元ゲルマトリックス層は錠剤の溶解を遅くさせると考えられる。外側のゲル層はゆっくりと溶解、分散または浸食するので、セレコキシブはこの層から胃液の中へ放出され、そこで吸収用に利用可能になる。その間に、HPMCマトリックスの水和は徐々に錠剤の中心へ向かって進行し、上記仮説と同じプロセスによってかなりの時間にわたってセレコキシブの更なる放出を可能にする。有効成分はHPMCマトリックスの全体にわたって多かれ少なかれ一様濃度で錠剤全体に分布されているので、この非制限的理論によれば、錠剤の外側部分の溶解、分散または浸食によってインビボでは単位時間当りにかなり一定の量の有効成分が放出される。

【0149】

全体の放出速度およびその結果として薬物利用効率は外側のゲル層を通しての薬物の拡散速度および錠剤のこの層の浸食速度に依存する。好ましくは、T-90%（90%の薬物の放出に要する時間）インビボは、クリアランス時間が存在して錠剤が1日1回投与に適するように、24時間未満である。

【0150】

本発明の二重放出性マトリックス錠剤はたとえば、選択的COX-2阻害性薬物をナノ粒子形態で含有している第一造粒混合物と、HPMCマトリックス中に選択的COX-2阻害性薬物を含有する第二造粒混合物とを、同時圧縮することによって

製造できる。第一造粒混合物は上記に提供された情報に従って製造できる。第二造粒混合物は例示的には次のように製造できる。

【0151】

ミキサー（例えば、60リットルのベーカーパーキンス (Baker Perkins) ブレンダー）に、ラクトース、超微細化された選択的COX-2阻害性薬物、微結晶質セルロース（例えば、アビセル (Avicel)（商標）製品）、HPMC（例えば、メトセル（商標）K4M）、および結合剤（例えば、ファーマコート (Pharmacoat)（商標）603）を、好ましくは、この順番で、装填する。これら材料を、たとえば、遅い主ブレード設定と遅いチョッパーブレード設定によって3分間混合して、乾燥粉末混合物にする。

【0152】

乾燥粉末混合物は主ブレードとチョッパーブレードを速い速度の設定にした同じミキサーで都合よく湿式造粒される。水は乾燥粉末混合物の量に適する量および速度で、例示的には約1~1.5kg/分で約3分間添加される。得られる湿式造粒混合物は造粒物中の水の均一分布を確保するために更に1分間ブレンドされる。湿式造粒混合物は約30重量%の水を含有している。

【0153】

湿式造粒混合物はたとえば、約60℃に設定された入口空気温度をもったエアロマティック (Aeromatic) 流動床乾燥機で乾燥されて水分を約1重量%~約3重量%に低下させられる。顆粒の水分はたとえばコンピュータック・モイスチャー・アナライザー (Computrac Moisture Analyzer) を使用して監視できる。

【0154】

得られた乾燥顆粒は、たとえば、20メッシュの篩と前方の複数ナイフと中位の速度設定 (1500~2500 rpm) をもったフィッツパトリック (Fitzpatrick) ミル (D6A) を通過させることによって、微粉碎され篩分けされる。

【0155】

得られた篩分けされた顆粒はミキサーの中に、たとえば、パターソン・ケリー (Paterson-Kelley) 2立方フィートV型ブレンダーの中に、入れる。顆粒にタルクを添加し、そして顆粒を約5分間ブレンドする。それから、顆粒にステアリン酸

マグネシウムを添加し、そして顆粒を約3分間ブレンドする。得られた潤沢化された顆粒は二重放出性マトリックス錠剤を形成するために第一造粒混合物と一緒に同時圧縮のための準備ができています。

【0156】

本発明の別の特に好ましい態様においては、選択的COX-2阻害性薬物の第二画分は、各々がポリマー好ましくは放出延長性ポリマーを含むコーティングを有する多数の固体ビーズ、ペレットまたは顆粒の中に存在している。かかるビーズ、ペレットまたは粒体はここでは「ビーズ」または「コーテッドビーズ」と称され、そして代表的には、緻密で、硬質で、実質的に球状であり、かつ低い摩損度のものである。本発明のこの態様の組成物はここでは便宜上「二重放出性コーテッドビーズ組成物」と称される。この態様にとって好ましい剤形であるカプセル剤として処方されたときには、かかる組成物はここでは便宜上「二重放出性コーテッドビーズカプセル剤」と称される。かかる二重放出性コーテッドビーズカプセル剤の中には、分離した持続放出性ビーズと即時放出性ビーズが存在することができる、又は各ビーズが持続放出画分と即時放出画分の両方を含有することで二重放出性を有することもできる。このような二重放出性ビーズを以下に更に詳しく説明する。

【0157】

本発明の二重放出性コーテッドビーズ組成物においては、カプセル化されようと又は錠剤化されようと、選択的COX-2阻害性薬物の第一画分はいずれの適する即時放出形態でも存在することができるが、好ましくはナノ粒子形態であり、そしてセレコキシブの第二の持続放出画分を含有するコーテッドビーズに似たサイズのビーズの中に好ましく処方される。第一の即時放出画分を含有するこのようなビーズはコーティングされないか、又はセレコキシブの放出を遅くしたり延長したりしない材料でコーティングされる。二重放出性の選択的COX-2阻害性薬物組成物の要件は、選択的COX-2阻害性薬物の持続放出画分を含有するビーズが、少なくとも一つの放出延長性ポリマーを含むバリア層によって被覆される、二重放出性コーテッドビーズの製造によって驚くほどよく満たされる。ビーズは場合によってはラクトースや微結晶質セルロースのような製剤上許容できる

添加物を含有し、そして直径が好ましくは約0.1mm～約1.0mm、より好ましくは約0.15mm～約0.5mmである。たとえば、ビーズはそれらが0.425mm篩を通過するが0.18mm篩の上に残るような範囲のサイズのものであることができる。ビーズは選択的COX-2阻害性薬物を一つまたはそれ以上の添加物と混合し造粒することによって製造することができ、次いで、押出し、球状化、乾燥、および粒子の篩分けで所期サイズ範囲にすることが続き、その後、ポリマーが適用される、好ましくは、放出延長性ポリマーのコーティングが、持続放出を示すことを要望されている選択的COX-2阻害性薬物のその画分を含有するビーズに適用される。

【0158】

別の態様においては、ビーズは澱粉や白糖のような製剤上許容できる添加物を含むコアを有し、一つまたはそれ以上のシェルによって囲まれており各々は内側の薬物含有層と外側のポリマーバリア層好ましくは放出延長性ポリマーバリア層を含む。この態様によるビーズは直径が好ましくは約0.5mm～約2mm、より好ましくは約0.5mm～約1mmである。

【0159】

本発明による好ましい持続放出性コーティングにおいては、選択的COX-2阻害性薬物の第二画分を一つまたはそれ以上の添加物と一緒に含有するビーズは、HPMC、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース（たとえば、カラーコン(Colorcon)のシュアリース(Surelease)（商標））、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アクリル酸およびメタクリル酸およびそれらのエステルの重合体および共重合体（たとえば、ユードラギト(Eudragit)（商標）RL、ユードラギト（商標）RS、ユードラギト（商標）L100、ユードラギト（商標）S100、ユードラギト（商標）NE）、ポリビニルピロリドンおよびポリエチレングリコールから選ばれた一つまたはそれ以上のポリマーによってコーティングされる。ポリマーはpH非依存性またはpH依存性の放出速度を与えるコーティングを形成するために糖やラクトースや塩のような水溶性物質と組み合わせることができる。

【0160】

ローム・ファーマ(Rohm Pharma)のユードラギト(Eudragit) (商標) は持続放出性粒子のフィルムコーティング用に有効な範囲の製品に適用された商品名である。これら製品は胃液への溶解度が様々である。ユードラギト (商標) RLおよびユードラギト (商標) RSは低含量の第4級アンモニウム基をもったアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステルから合成された共重合体である。ユードラギト (商標) RLとユードラギト (商標) RSはそのようなアンモニウム基—対—残っている中性の(メタ)アクリル酸エステルのモル比が異なっている(それぞれ、1:20と、1:40)。ユードラギト (商標) ポリマーの特性はEudragit: Sustained-release Formulations for Oral Dosage Forms, Rohm Basic Info 2に記載されている。

【0161】

エチルセルロース、例えばシュアリース(Surelease) (商標) の商品名で水性分散物として入手できる、は、バリアコーティング剤をつくるための種々の等級および種々の品質で入手可能である別の適する材料である。本発明によれば、約5cP〜約15cPの粘度を有するエチルセルロースを使用することが好ましいが、他のタイプのセルロース系ポリマーも使用できる。エチルセルロースをHPMCと組み合わせ使用することが特に好ましい。

【0162】

コーティング手順はたとえばスプレー装置、流動床および乾燥・篩分けの装置を使用する通常の手段によって遂行できる。コーティング手順に使用される液体は一つまたはそれ以上のバリア層形成性成分と、一つまたはそれ以上の溶剤たとえばエタノール、アセトン、メチルイソブチルケトン(MIBK)、水およびこの技術分野で既知のその他のものを含有している。コーティング液はコーティングの成分の具体的性質に依存して、溶液、分散液、乳液、または溶融体の形態であることができる。

【0163】

可塑剤および顔料は場合によっては、技術的性質を変更するため又はコーティングの浸透性を変化させるために使用できる。コーティングは好ましくは、1.0〜7.0のpH範囲にわたって実質的にpHに依存しない浸透性質を有する。より高いp

Hでは、セレコキシブのような或る種の薬剤の放出速度の低下が観察されるかも知れないが、これはポリマー層の性質によるのではなく、高いpHにおける薬物の溶解度の低下による。

【0164】

本発明の例示の適するコーティング組成物はエチルセルロースとHPMCをクエン酸トリエチルやヤシ油のような可塑剤と一緒に含む。このようなコーティング組成物の具体例は、55：35から80：10までの重量比のエチルセルロースとHPMCからなるポリマー90%と、クエン酸トリエチル10%を含有する。

【0165】

選択的COX-2阻害性薬物を含有する各コーテッドビーズは個別の制御放出ユニットを表わしており、好ましくは、消化管内でのその位置に依存しないで、予め定められた速度で薬物を放出する。全体の溶出プロフィールと薬物利用効率は持続放出性コーティングを通っての薬物の拡散速度に及び／又は消化管内でのコーティングの浸食速度に依存する。

【0166】

コーテッドビーズ組成物を製造するプロセスにおいては、選択的COX-2阻害性薬物と希釈剤好ましくはラクトースおよび／または微結晶質セルロースは、以下のような例示の方法によって混合され造粒される。全体で1000～4000gの量のラクトースと微結晶質セルロース（例えば、アビセル(Avicel)（商標）PH-101、アビセル（商標）RC-581、アビセル（商標）RC-591またはそれらの混合物）の混合物に薬物を添加し、そして高剪断力で2～5分間乾式混合する。水（300～700g）を加え、そして得られた集団を高速で2～5分間粗砕する。

【0167】

得られた材料の押出はたとえばNICA E-140押出機（ルジユス・メディカル社(Lejus Medical AB)、スウェーデン）で、直径0.25～1.0mmの穿孔された複数のオリフィスを有する孔あきスクリーンを通して、遂行できる。ブレンダーおよびフィーダーの速度は好ましくは最低値に設定される。

【0168】

得られた押出物の球状化はたとえばNICAマルメライザー(Marumerizer)（フェ

ロ・メカノ社(Ferro Mecano AB)、スウェーデン)で行うことができる。マルメライザー・プレートの速度は好ましくは500~10,000rpmに調節される。球状化は各走行でプレート上に約1000gの押出物をもって2~10分間継続される。

【0169】

得られた球状化ビーズの乾燥は流動床乾燥器(たとえば、エアロマティック社(Aeromatic AG)、西独)で、50~90℃の入口温度で、遂行できる。サイクロン・アウトプットへのビーズ損失を回避するために流動床の上部にネット機器を置くことができる。バッチは好ましくは、200~800gのサブバッチに分割される。各サブバッチは、凝集体ではなく個々のビーズを得るために100~400 m³/時の空気容で10~60分間乾燥される。必要ならば、それから、サブバッチを混合し、そしてバッチ全体を40~60℃の最終生成物温度に5~30分間乾燥する。1600~2000gの乾燥ビーズの収量が期待できる。

【0170】

得られた乾燥ビーズの分粒は分析用篩を使用して遂行できる。一揃いの篩サイズ、たとえば、850 μm、600 μm、425 μm、300 μm、250 μmおよび180 μm、から2つの篩を選ぶ。

【0171】

上記のように製造された選択的COX-2阻害性薬物ビーズはポリマーによって、好ましくは、持続放出性コーテッドビーズを製造するための放出延長性ポリマーによって、コーティングされることができる。即時放出性ビーズはそのようにはコーティングされない。本発明の二重放出性組成物の中には持続放出性ビーズと即時放出性ビーズの両方が存在する。例えば、シュアリース(Surelease)(商標)またはユードラギト(商標) RSが、スプレーコーティング装置(例えば、ワースター(Wurster))を使用して、10~20重量%の固体分散物として適用できる。スプレーガンはベッドの底から0.25cm~5cmの高さのところに搭載される。上記のように製造されたビーズは好ましくは予熱される。コーティングは次のような代表的なプロセスパラメーターを使用して適用される: 噴霧圧1.0~3.0バール、通風温度50~80℃、通風速度100~400 m³/時、および溶液流量約10~80mL/分。

【0172】

上記のように製造されたコーテッドビーズは即時放出性ビーズと一緒に通常のカプセル化プロセスによってカプセル化される。

【0173】

二重放出性ビーズを有する本発明の組成物を製造するための例示のプロセスにおいては、薬物の第一画分はその薬物が実質的に不溶性であるところの液状媒体好ましくは水性媒体の中に分散されて第一の薬物懸濁物を生成し、それは次いで湿式ミル処理される。ミル処理の条件は所期サイズ範囲の薬物粒子を提供するように当業者によって容易に最適化されることができる。湿式懸濁物は次いで、糖の球状物の上にスプレーコーティングされる。次いで、一つまたはそれ以上の放出延長性ポリマーと水を含む液状ポリマーコーティング剤が調製される。ポリマーコーティング剤は次いで、いずれか適するスプレー装置を使用して、薬物がコートされている糖ビーズの上に吹き付けられて持続放出性ビーズを生成する。

【0174】

次いで、薬物の第二画分を含む第二の薬物懸濁物が、第一の薬物懸濁物に似た仕方で調製される。加えて、たとえば、崩壊剤（たとえば、クロスカルメロース・ナトリウム）と水を含む崩壊剤懸濁物が調製され、そして湿式ミル処理される。次いで、第二の薬物懸濁物と、ミル処理された崩壊剤懸濁物は、一緒に混合されて薬物／崩壊剤懸濁物になる。この薬物／崩壊剤懸濁物は次いで、いずれか適するスプレーコーティング装置を使用して、上記のように製造された持続放出性ビーズの上面に吹き付けられる。全てのスプレーコーティング条件は所期のコーティング速度と被覆厚さを与えるように当業者によって容易に最適化されることができる。

【0175】

上記のように製造された二重放出性ビーズは通常のカプセル化プロセスによってカプセル化される。

【0176】

実施例

実施例1：即時放出セレコキシブ噴霧乾燥粉末の製造

1. 13.8%のセレコキシブ、2.8%のポビドンK30、0.1%のラウリル硫酸ナトリウム、および83.3%の脱イオン水を含む水性の薬物懸濁物を調製した。
2. この薬物懸濁物を、ウィリ・エー・バックフェン・ダイモミル(Wily A Bach ofen DynoMill)モデルKDL湿式ミルを使用して、次のような条件下で、湿式ミル処理した：(a) 粉砕チャンバー：0.15リットル、バッチ方式；(b) 粉砕媒体：0.7～1.0mmの無鉛ガラスビーズ；(c) 粉砕媒体容積：125mL（嵩容積）；(d) 攪拌速度：3000rpm；(e) 滞留時間：60分。ミル処理された懸濁物の中央容積粒子サイズ(median volume particle size)は光散乱によって $0.8\mu\text{m}$ であると決定された。
3. このミル処理された薬物懸濁物の中に無水ラクトース（11重量%）を溶解した。
4. それから、このミル処理懸濁物を、ヤマト(Yamato)GB-21スプレードライヤーで、次のような条件下で噴霧乾燥した：(a) 粉末収集：サイクロン；(b) 入口温度：110～130℃；(c) 出口温度：60～70℃；(d) 噴霧速度：3～5mL／分；(e) 風量：全規模の30～50%；(f) 噴霧圧：1バール。

【0177】

噴霧乾燥粉末の最終の理論的組成（全体の%）は次のとおりであった：48.3%のセレコキシブ、41.5%のラクトース、9.7%のポビドンおよび0.5%のラウリル硫酸ナトリウム。

【0178】

実施例2：持続放出セレコキシブ皮膜コーテッドビーズの製造

1. 30%のセレコキシブ、1.1%のポビドンK30および68.9%の脱イオン水を含む水性の薬物懸濁物を調製した。
2. この薬物懸濁物を、ウィリ・エー・バックフェン・ダイモミル(Wily A Bach ofen DynoMill)モデルKDL湿式ミルを使用して、次のような条件下で、湿式ミル処理した：(a) 粉砕チャンバー：0.3リットル、バッチ方式；(b) 粉砕媒体：0.7～1.0mmの無鉛ガラスビーズ；(c) 粉砕媒体容積：240mL（嵩容積）；(d) 攪拌速度：3000rpm；(e) 流量：40mL／分。
3. シュアリース(Surelease)（商標）E-7-19010クリア(Clear)（カラーコン(C

olorcon)) (41.1%)、HPMC2910USP (4.5%) および脱イオン水 (53.5%) を含む水性懸濁物を調製した。

4. 薬物懸濁物を、特注のタンジェンシャル・スプレー(tangential spray)3.5インチ・ロータリープロセッサを使用して、次のような条件下で、糖の球状物の上に吹き付け塗布した：(a) ノズル：パーシェ(Paasche)VLS、サイズ5ノズルチップ；(b) 吹き付け圧：17psi；(c) 回転速度：300rpm；(d) 乾燥用空気体積：3 cfm；(e) 乾燥用空気温度：70℃；(f) 吹き付け量：0.2～0.4g/分。
5. それから、この薬物懸濁物塗布物の上に、ポリマーコーティングを、工程4におけると同じ流動床コーター、構成およびプロセス条件を使用して、適用した。6%の理論コーティング量（最終コーテッドビーズ重量を基準にして）が適用された。95%のコーティング効率に基づいたフィルムコーテッドビーズの最終組成は次の通りであった（全体の%）：52.5%の糖球状物；40.0%のセレコキシブ；1.5%のポビドン；4.0%のシュアリース（商標）固体；1.5%のHPMC。

【0179】

実施例3：セレコキシブ二重放出性ビーズの製造

1. 5.0%のクロスカルメロース・ナトリウムNFおよび95%の脱イオン水を含む水性の崩壊剤懸濁物を調製した。
2. この崩壊剤懸濁物を、マックローン(McCrone)超微粉碎ミル（モデル232）を使用して、次のような条件下で、湿式ミル処理した：(a) 粉碎チャンバー：ポリエチレン、マックローンモデル232J、232Pキャップ付き；(b) 粉碎媒体：48瑪瑙シリンダー、モデル232A；(c) ミル処理量：3gのクロスカルメロース・ナトリウム、20mLの水；(d) すすぎ用の水の量：57mL（ミル処理された懸濁物と混合される）；(e) 粉碎滞留時間：10分。
3. 30%のセレコキシブ、1.1%のポビドンK30および68.9%の脱イオン水を含む水性の薬物懸濁物を調製し、そして実施例2に記載されたのと同じ手順に従ってミル処理した。
4. 工程2で調製された崩壊剤懸濁物を、工程3で調製された薬物懸濁物と混合して薬物／崩壊剤懸濁物を生成した。この薬物／崩壊剤懸濁物の組成は重量で次の通りであった：22.6%のセレコキシブ、0.9%のポビドン、1.3%のクロスカルメ

ロース・ナトリウムおよび75.2%の脱イオン水。

5. この薬物／崩壊剤懸濁物を、特注のタンジェンシャル・スプレー3.5インチ・ロータリープロセッサーを使用して、次のような条件下で、フィルムコーテッドビーズ（実施例2におけるように製造された）の上に吹き付け塗布した：（a）ノズル：パーシェ（Paasche）VLS、サイズ5ノズルチップ；（b）吹き付け圧：17psi；（c）回転速度：300rpm；（d）乾燥用空気体積：3 cfm；（e）乾燥用空気温度：70℃；（f）吹き付け量：0.2～0.4g／分。

【0180】

二重放出性ビーズの最終組成物は、90%～95%のコーティング効率と推定して、下記の通りであった（全体の%）：40.8%の糖球状物；31.3%のセレコキシブ（持続放出層）；1.1%のポビドン；3.1%のシュアリース（Surelease）（商標）固体；1.3%のHPMC；20.5%のセレコキシブ（即時放出層）；0.8%のポビドン（即時放出層）；1.1%のクロスカルメロース・ナトリウム（即時放出層）。

【0181】

実施例4

上記実施例1～3で製造されたビーズおよび／または粉末を含有する、4種類の異なるプロトタイプの硬カプセル剤処方物（二重放出性カプセル剤AおよびB、持続放出性カプセル剤Cおよび即時放出性カプセル剤D）を製造した。全てのカプセル剤は白色のカプスゲル（Capusugel）（商標）サイズ#0コニスナップ（ConiSnap）（商標）硬ゼラチンカプセルを使用して製造された。

【0182】

処方物設計は下記の表2に示されている。カプセル剤AおよびBは各々、即時放出成分と持続放出成分の両方を含有した。カプセル剤Cは持続放出成分だけを含有し、カプセル剤Dは即時放出成分だけを含有した。

【0183】

表2 カプセル剤A～Dの処方設計

カプセル剤 処方物	即時放出 成分	持続放出 成分	二重放出 成分
A	噴霧乾燥粉末 (160 mg)	フィルムコーテッド ビーズ (300 mg)	—
B	—	—	二重放出性ビーズ (400 mg)
C	—	フィルムコーテッド ビーズ (500 mg)	—
D	噴霧乾燥粉末 (400 mg)	—	—

【0184】

表2に示されているように、カプセル剤Aは実施例1に記載されたように製造された160mgの即時放出用噴霧乾燥粉末（約80mgのセレコキシブを含有）と実施例2に記載されたように製造された300mgの持続放出性フィルムコーテッドビーズ（約120mgのセレコキシブを含有）を含有した。カプセル剤Bは実施例3に記載されたように製造された400mgの二重放出性ビーズを含有した。カプセル剤Cは実施例2に記載されたように製造された500mgのフィルムコーテッドビーズを含有した。カプセル剤Dは実施例1に記載されたように製造された400mgの噴霧乾燥粉末を含有した。4種のカプセル剤処方物の各々は全セレコキシブ装填量が約200mgであった。

【0185】

実施例5

カプセル剤A～Dと、市販のセレコキシブ200mg（即時放出）カプセル剤を、ハンソン(Hanson)モデルSIP自動試料採取器を使用して次の条件下で遂行される標準USP溶出検定法で試験した：(a) 溶出用媒体は1%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する0.05Mのリン酸ナトリウム1リットルであった；(b) 攪拌パドルを50rpmで回転させた；(c) フラスコ1つ当たり1個のカプセル剤が銅線のカプセルシンカー(sinker)（3～4撚り）を使用して装填された；(d) 45 μ m手動濾過を0～1時から使用しそしてハンソン自動試料採取を2～24時から使用した；および(e)

濾液を分析するためにHPLCをUV検出と共に使用した。

【0186】

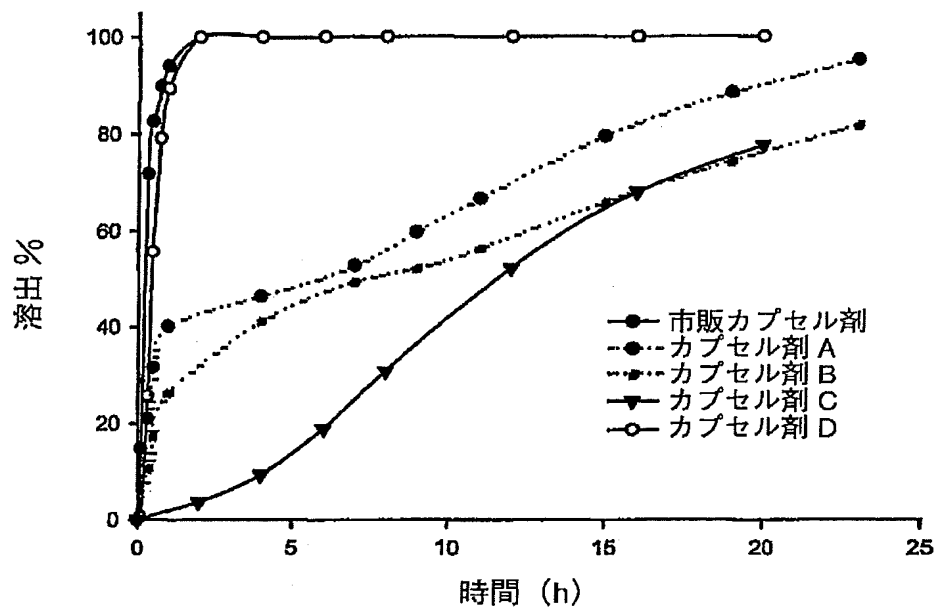
図1に示された溶出検定の結果は、噴霧乾燥粉末とフィルムコーテッドビーズを含むカプセル剤Aと、二重放出性ビーズを含むカプセル剤Bのどちらからもセレコキシブの二重放出が達成されることを示している。溶出用媒体は30分未満での溶出（必ずしもインビゴ溶出を反映しない）をもたらすように選択されたことに留意すべきである。

【図面の簡単な説明】

【図1】

市販のセレコキシブカプセル剤との比較によって4種類のセレコキシブカプセル剤処方物A～Dのインビトロ溶出プロファイルを示す。

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 00/34754
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/42 A61K9/20 A61K31/415 A61K9/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 756 529 A (P.C.ISAKSON ET AL.) 26 May 1998 (1998-05-26) claims column 95, line 28 - column 97, line 22	1-27
A	WO 96 25405 A (G.D.SEARLE & CO.) 22 August 1996 (1996-08-22) cited in the application claims page 150, line 24 - line 38	1-27
A	EP 0 863 134 A (MERCK FROSST CANADA) 9 September 1998 (1998-09-09) cited in the application claims page 4, line 10 - page 5, line 15 examples --- -/-	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 May 2001		Date of mailing of the international search report 12/06/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 00/34754

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 00 32189 A (G.D. SEARLE & CO.) 8 June 2000 (2000-06-08) claims examples	1-27
A,P	WO 00 53149 A (G.D. SEARLE & CO.) 14 September 2000 (2000-09-14) claims 1, 4, 24, 26, 28-30, 35, 37, 46, 48, 57, 59, 68, 70, 79 , 81, 90 claims 92, 101, 103, 112, 114 page 58, line 22 -page 60, line 32 page 41, line 23 -page 45, line 18	1-27

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.

PCT/US 00/34754

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5756529 A	26-05-1998	AU 718300 B	13-04-2000
		AU 7376896 A	17-04-1997
		BR 9610974 A	13-07-1999
		CA 2233620 A	03-04-1997
		CN 1202828 A	23-12-1998
		CZ 9800897 A	14-04-1999
		EP 0854723 A	29-07-1998
		JP 11514991 T	21-12-1999
		NO 981392 A	25-05-1998
		NZ 320919 A	28-10-1999
		PL 325952 A	17-08-1998
		WO 9711704 A	03-04-1997
WO 9625405 A	22-08-1996	US 5633272 A	27-05-1997
		AU 699593 B	10-12-1998
		AU 4867196 A	04-09-1996
		BR 9607035 A	04-11-1997
		CA 2212836 A	22-08-1996
		CN 1181075 A	06-05-1998
		CZ 9702546 A	14-01-1998
		EP 0809636 A	03-12-1997
		FJ 973292 A	10-10-1997
		JP 11503722 T	30-03-1999
		NO 973711 A	06-10-1997
		NZ 302586 A	30-08-1999
		PL 321814 A	22-12-1997
		US 5859257 A	12-01-1999
		US 5985902 A	16-11-1999
EP 863134 A	09-09-1998	CA 2202345 A	07-09-1998
		JP 10251220 A	22-09-1998
		PL 319742 A	14-09-1998
WO 0032189 A	08-06-2000	AU 1838100 A	19-06-2000
		BG 104680 A	28-02-2001
		BR 9908030 A	28-11-2000
		CN 1288378 T	21-03-2001
		EP 1049467 A	08-11-2000
		HR 20000434 A	31-08-2000
		NO 20003815 A	29-09-2000
		TR 200002207 T	21-12-2000
WO 0053149 A	14-09-2000	AU 3732600 A	28-09-2000

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード' (参考)
A 6 1 K	31/353	A 6 1 K	31/353
	31/365		31/365
	31/415		31/415
	31/42		31/42
	31/444		31/444
	47/32		47/32
	47/34		47/34
	47/38		47/38
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	29/00
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1

(31) 優先権主張番号 60/202, 270

(32) 優先日 平成12年5月5日(2000. 5. 5)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, G M, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, B Z, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, J P, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 デ プリンキヤット、ゲイリー、エイ
アメリカ合衆国 ミシガン、プレインウェ
ル、ドレイク コート 24

Fターム(参考) 4C076 AA22 AA36 AA53 AA94 AA95
BB01 CC04 EE09 EE10 EE23
EE32 FF31 FF33
4C086 AA10 BA08 BA17 BC17 BC36
BC67 MA03 MA05 MA23 MA35
MA37 MA52 NA11 NA12 ZB11
ZC20
4C206 AA10 CB25 KA01 MA03 MA05
MA41 MA55 MA57 MA72 NA11
NA12 NA13 ZB11 ZC20